



Universidade Nova de Lisboa

Escola Nacional de Saúde Pública

**Motivações e perspetiva dos voluntários saudáveis que
participam em Ensaios Clínicos de Fase I em Portugal: um
estudo em jovens adultos**

XI Curso de Mestrado em Gestão da Saúde

Beatriz Antunes Melício

Setembro 2017



Universidade Nova de Lisboa

Escola Nacional de Saúde Pública

**Motivações e perspetiva dos voluntários saudáveis que
participam em Ensaios Clínicos de Fase I em Portugal: um
estudo em jovens adultos**

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do
grau de Mestre em Gestão da Saúde, realizada sob a orientação científica do
Professor Doutor Julian Perelman, Professor Auxiliar da Escola Nacional de Saúde
Pública

Setembro 2017

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Julian Perelman por toda a orientação e disponibilidade concedidos ao longo da realização deste trabalho. Gostaria de fazer um agradecimento especial às colaboradoras Sara Silvestre e Teresa Leão, por verdadeiramente me terem aconselhado e sobretudo por toda a preocupação e apoio em todas as fases desta dissertação.

À Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa por me ter acolhido durante estes dois anos e possibilitado realizar este projeto.

Gostaria ainda de agradecer à minha família, por todo o incentivo e acompanhamento ao longo de todo o meu percurso académico. Aos meus amigos e namorado, que partilharam comigo estes cinco anos e me permitiram colecionar mil e uma histórias e momentos marcantes.

Por fim, gostaria de agradecer às pessoas que disponibilizaram o seu tempo para que as pudesse entrevistar, e sem as quais todo este trabalho não seria possível.

RESUMO

O conhecimento da perspectiva dos voluntários saudáveis em relação à sua participação em ensaios clínicos de fase I é essencial para o bom funcionamento desta fase do ciclo de vida do medicamento. Neste trabalho, foram realizadas entrevistas a doze voluntários saudáveis, entre os 18 e os 30 anos de idade, que participaram pelo menos em um ensaio clínico de fase I nos últimos três anos, acerca da sua experiência de participação. Foi dada especial atenção às motivações para participar e à percepção dos indivíduos acerca da recompensa financeira oferecida. A ferramenta utilizada para a análise de conteúdo das entrevistas foi o *software* MAXQDA12, utilizado em investigação qualitativa.

A motivação principal encontrada foi a recompensa financeira, no entanto foram encontradas outras motivações referidas pelos indivíduos para terem participado. Na sua maioria, os indivíduos consideraram a experiência como positiva, apesar de terem de renunciar a algumas atividades do seu dia-a-dia e metade dos indivíduos entrevistados participou em mais do que um ensaio clínico. A forma de recrutamento mais habitual mostrou ser a *word-of-mouth*, particularmente referência por parte de um conhecido que já tenha participado. Foi também observada a participação de alguns indivíduos de nacionalidade brasileira. Relativamente à recompensa financeira oferecida, a maioria dos indivíduos considerou que esta foi adequada, tendo referido alguns fatores dos quais depende o valor desta recompensa, designadamente do tempo, risco, deslocações, condições no internamento e mudança na rotina.

Será necessário um estudo mais aprofundado da adequação da recompensa financeira, nomeadamente sugere-se a sua comparação com as bolsas de estudo atribuídas aos estudantes universitários, que são quem maioritariamente participa nesta fase de ensaios clínicos.

Palavras-chave: voluntários saudáveis, motivações, recompensa financeira, ensaios clínicos de fase I

ABSTRACT

Knowing healthy volunteer's perspectives concerning their participation in phase I clinical trials is essential to the good functioning of this phase of a medicine's life cycle. Twelve healthy volunteers were interviewed, aged between 18 and 30 years old, who had participated in one or more phase I clinical trial in the last three years. Special attention was given to the motivations to participate and to the subjects' perception about the financial compensation. The content analysis was performed using the MAXQDA12 software, used in qualitative research.

The main motivation was the financial compensation, although other motivations were reported. The subjects mostly considered the experience as positive, despite having to forgo some daily activities, and half of the interviewed subjects participated in more than one clinical trial. The most common recruitment strategy was *word-of-mouth*, particularly the referral by a known participant. Regarding the financial compensation, the majority of the subjects considered it to be adequate, having reported some factors on which this compensation depends.

More research is necessary about the adequacy of the financial compensation, for instance by comparing it with university grants to students, who are the main participants.

Keywords: healthy volunteers, motivations, financial compensation, phase I clinical trials

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
1. LISTA DE TABELAS.....	7
2. LISTA DE FIGURAS.....	7
3. LISTA DE ABREVIATURAS	8
4. INTRODUÇÃO.....	9
5. ENQUADRAMENTO TEÓRICO	10
5.1 Ensaios clínicos - conceito.....	10
5.2 Fases dos Ensaios Clínicos.....	13
5.3 Questões éticas.....	21
5.4 Ensaios Clínicos – Regulamentação em Portugal.....	24
6. REVISÃO DA LITERATURA.....	27
6.1 Ética em investigação científica: alguns exemplos de evolução nesta área ..	27
6.1.1 Estudos empíricos: Motivações dos voluntários saudáveis	28
6.1.2 Recompensa financeira	36
7. METODOLOGIA.....	37
7.1 Amostra	40
7.2 Aplicação da entrevista e mini questionário	42
8. RESULTADOS	46
8.1 Mini-questionário	46
8.1.1 Caracterização sociodemográfica.....	46
8.1.2 Número de participações em EC de fase I e recompensa financeira recebida	47
8.2 Entrevista	48
8.2.1 Experiência dos indivíduos no primeiro EC de fase I em que participaram como voluntários saudáveis.....	49
8.2.2 Motivações para participar em EC de Fase I	50
8.2.3 Fatores facilitadores para participar em EC de Fase I	54
8.2.4 Custos de participação´	55
9. DISCUSSÃO	56
7 CONCLUSÕES.....	65
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
9. ANEXOS.....	72

1. LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de EC submetidos ao INFARMED entre o 2º semestre de 2005 e o 1º trimestre de 2017	12
Tabela 2. Resumo das características das fases dos EC	21
Tabela 3. Resumo das características dos estudos recolhidos acerca das motivações dos voluntários em EC.....	32
Tabela 4. Motivações expandidas dos voluntários dos estudos recolhidos	34
Tabela 5. Dados demográficos (N = 12)	46
Tabela 6. Número de participações e intervalo de valores onde se encontra a recompensa financeira recebida no primeiro EC de Fase I (N=10)	47

2. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenhos típicos de ensaios clínicos	11
Figura 2. Número de ensaios clínicos registados	13

3. LISTA DE ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CNPD - Comissão Nacional para a Proteção de Dados

EC – Ensaio Clínico (*Clinical Trial*)

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

EUCTR – *European Union Clinical Trials Register*

EudraCT – *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*

FDA – *Food and Drug Administration*

GCP – *Good Clinical Practice* (Boas Práticas Clínicas)

ICH – *International Conference on Harmonization*

INFARMED, IP – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Público

PwC – Price Waterhouse Coopers

RCP - *Royal College of Physicians*

RNEC – Registo Nacional de Estudos Clínicos

UE – União Europeia

WMA - *World Medical Association*

4. INTRODUÇÃO

A investigação clínica é essencial para que exista progresso e inovação no setor da saúde, e é necessário que a sociedade esteja desperta para a sua importância, de forma a poder intervir e tornar-se ativa e consciente quanto à sua saúde, especificamente na área de desenvolvimento de medicamentos.

Segundo a *Royal College of Physicians* (RCP), um voluntário saudável é “um indivíduo a quem não se conheça nenhuma doença relevante para o estudo proposto, que deve estar na classe normal das medidas corporais (como o peso), e cujo estado mental é tal que o permita compreender e dar consentimento válido ao estudo” (Ferguson, 2008)¹.

A existência de voluntários saudáveis mostra que alguns indivíduos estão dispostos a participar em EC, e a contribuir para que novos medicamentos sejam desenvolvidos, trazendo novas alternativas aos doentes. É, consequentemente, importante conhecer a perspetiva desses voluntários, particularmente as motivações que os levam a participar e as formas de recrutamento mais eficazes. Assim, será possível saber como melhorar os incentivos à sua participação, sem que haja indução indevida ou coerção, e fazer com que mais pessoas compreendam a importância da fase I de EC, e se voluntariem para contribuir de forma consciente. É também fundamental conhecer a opinião dos voluntários saudáveis quanto às recompensas financeiras oferecidas pela sua participação. Deste modo será possível às instituições estabelecer e aprovar os níveis de recompensa financeira para a participação em estudos (Czarny *et al.*, 2011) e levar a um melhor funcionamento dos EC de fase I em Portugal.

Esta dissertação primeiramente terá um enquadramento teórico sobre a temática, assim como uma secção com a literatura revista considerada relevante. Seguidamente será apresentada a metodologia utilizada no estudo e os resultados obtidos. Será feita uma discussão dos resultados, comparando-os com a literatura existente, e refletindo sobre a contribuição deste estudo para a comunidade científica. Finalmente, serão retiradas as conclusões mais relevantes, assim como dadas algumas pistas para possíveis estudos futuros.

¹ Traduzido pelo autor do original: an individual who is not known to suffer any significant illness relevant to the proposed study, who should be within the ordinary range of body measurements such as weight, and whose mental state is such that he is able to understand and give valid consent to the study (Royal College of Physicians, 1986 citado por Ferguson, 2008, p. 29).

5. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

5.1 Ensaios clínicos - conceito

Os estudos clínicos compreendem os ensaios clínicos e os estudos observacionais, e envolvem a utilização de voluntários humanos/participantes em investigação para o desenvolvimento de conhecimento na área médica (*ClinicalTrials.gov*, [s.d.]). Os ensaios clínicos são estudos realizados no Homem destinados a investigar a segurança ou a eficácia de um ou mais medicamentos experimentais, conduzidos em indivíduos voluntários, com o objetivo de descobrir ou verificar os seus efeitos (*European Medicines Agency*, [s.d.], *INFARMED, I.P.*, [s.d.]). Segundo a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (Assembleia da República, 2014), alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, “Ensaio clínico ou ensaio” define-se como *“qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”* (Artigo 2º). Nos ensaios clínicos os participantes recebem intervenções específicas de acordo com o plano ou protocolo de investigação, criado pelos investigadores. Essas intervenções podem ser produtos médicos, como medicamentos ou dispositivos; procedimentos; ou alterações no comportamento dos participantes, como por exemplo fazer dieta (*ClinicalTrials.gov*, [s.d.]). Estes são uma das últimas etapas do processo de investigação, que começa normalmente no laboratório, seguido por testes em animais. Os ensaios clínicos são necessários uma vez que um medicamento pode obter bons resultados em laboratório e em animais, e não se verificar o mesmo em humanos (*What Are Clinical Trials? - NHLBI, NIH*, [s.d.]). Há vários fins para os quais um ensaio clínico pode ser conduzido, nomeadamente para comparar um novo medicamento com um medicamento já existente, com um placebo (que não contém substância ativa), ou com uma não intervenção (*ClinicalTrials.gov*, [s.d.]). Deste modo, os ensaios clínicos permitem conhecer as melhores metodologias médicas para determinadas doenças ou condições e grupos de pessoas, sendo que geram os melhores dados disponíveis para a tomada de decisão em cuidados de saúde (*What Are Clinical Trials? - NHLBI, NIH*, [s.d.]).

Nos estudos observacionais, os investigadores acedem a resultados de saúde de grupos de participantes, segundo o plano ou protocolo de investigação. Os participantes nestes estudos podem receber intervenções, como produtos médicos, ou

procedimentos incluídos nos seus cuidados de saúde de rotina. O que os diferencia dos ensaios clínicos é que os participantes não são colocados em intervenções específicas pelo investigador (*ClinicalTrials.gov*, [s.d.]).

Podem existir vários desenhos de estudo em ensaios clínicos, os mais utilizados estão referidos na Figura 1.

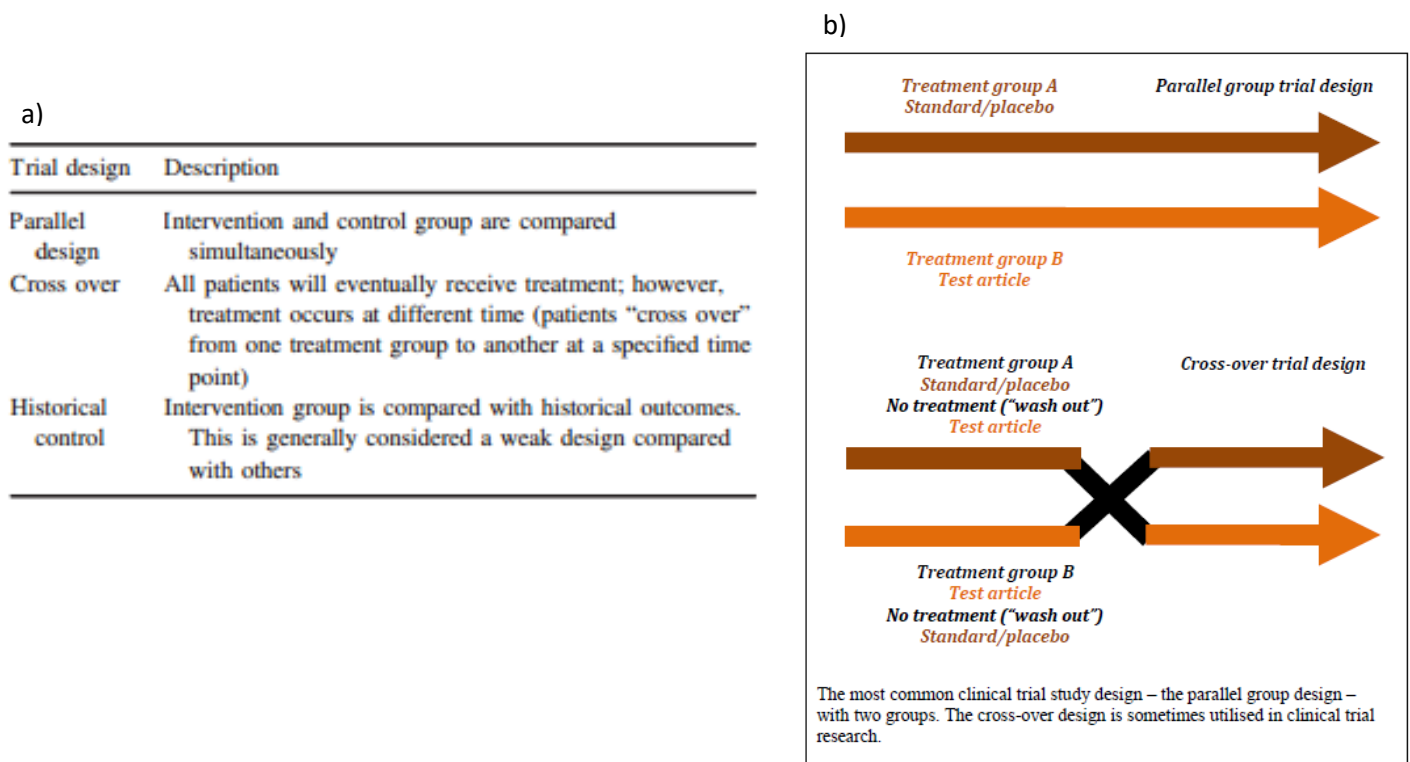


Figura 1. Desenhos típicos de ensaios clínicos

Fonte: a) Ellimoottil *et al.* (2015); b) Karlberg and Speers (2010)

Os ensaios clínicos são essenciais para a prática clínica e, conduzidos de forma adequada, podem fornecer a informação necessária para mudar determinadas práticas clínicas, criar *guidelines* para a gestão dos doentes, ajudar na tomada de decisões de novas políticas, e, principalmente, melhorar os cuidados de saúde (Ellimoottil *et al.*, 2015).

No ano de 2016 o *clinicaltrials.gov* registou 27.613 estudos. Este é um centro *online* de registo e base de dados para estudos clínicos dos EUA e de mais 195 países. Na Europa, no ano de 2016, foram registados no *EUCTR* 5.144 ensaios clínicos realizados (European Medicines Agency, [s.d.]). Os dados deste *website* são migrados da *EudraCT*, que é uma base de dados que regista todos os ensaios clínicos submetidos pelas agências dos estados membros da União Europeia, com medicamento experimental, desde maio de 2004.

Tabela 1. Número de EC submetidos ao INFARMED entre o 2º semestre de 2005 e o 1º trimestre de 2017

Fases de Desenvolvimento Clínico	2005 (2º Sem)	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	1º T 2017
Fase I	3	2	7	3	6	2	6	3	10	10	15	26	4
Fase II	11	20	30	31	27	17	19	25	20	24	24	26	6
Fase III	57	104	74	100	73	79	58	82	75	81	90	82	16
Fase IV	9	27	21	12	9	9	5	8	9	12	8	8	2
Total (nº submetidos)	80	153	132	146	115	107	88	118	114	127	137	142	28

Fonte: Estatísticas da Unidade de Ensaaios Clínicos do INFARMED – Evolução Anual

Entre 2006 e 2011, verificou-se um decréscimo de quase metade do número de EC submetidos e autorizados pelo INFARMED, passando de 153 submetidos em 2006 para 88 em 2011 (tabela 1). A partir de 2012, esta tendência inverteu-se e, até 2016, o número de EC autorizados subiu gradualmente (142 submetidos em 2016), no entanto mantendo-se sempre abaixo dos valores de 2006 (INFARMED, 2016). Na Europa, Portugal é dos países com menos ensaios clínicos realizados (figura 2). Relativamente aos EC de fase I, em 2016 foram realizados apenas 26. Em 2017, até ao 1º trimestre, foram submetidos 28, sendo 4 de fase I. Esta informação encontra-se na tabela 1, e no gráfico de barras, no anexo 1. Foi recentemente criado, em dezembro de 2016, o *RNEC*, uma ferramenta que possibilita o registo *online* e divulgação dos estudos clínicos conduzidos em Portugal.

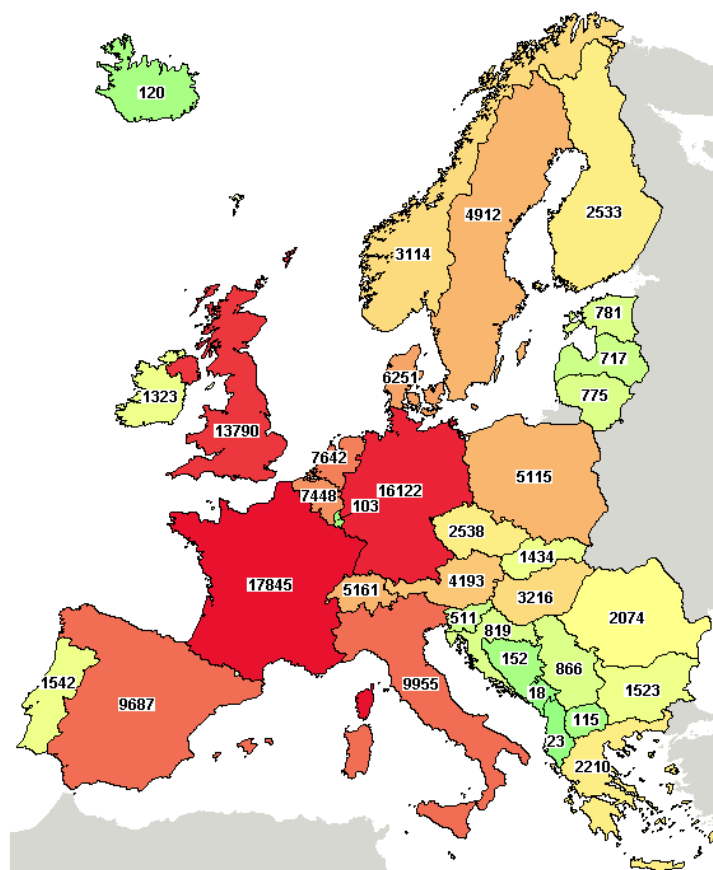


Figura 2. Número de ensaios clínicos registados

Fonte: ClinicalTrials.gov

5.2 Fases dos Ensaios Clínicos

A fim de uma melhor compreensão da utilização e funcionamento dos ensaios clínicos, apresento nesta secção as fases clínicas pelas quais um novo fármaco terá de passar, com o objetivo de ser introduzido no mercado. Estas fases são definidas pela FDA (ClinicalTrials.gov, [s.d.]). Na tabela 3 encontram-se resumidas as características de cada fase.

Fase 0:

Durante a fase 0 de um ensaio clínico realizam-se estudos exploratórios que envolvem a exposição humana muito limitada ao medicamento, sem objetivos terapêuticos ou de diagnóstico (por exemplo, estudos de rastreio, estudos microdose). Esta fase não é obrigatória, e na maioria dos casos a fase clínica dos estudos inicia-se na fase I (ClinicalTrials.gov, [s.d.]).

Fase I (estudos de Farmacologia Humana):

Os estudos de fase I não têm objetivos terapêuticos, são geralmente realizados em voluntários saudáveis, mas podem também ser conduzidos em doentes, e testam a segurança e a dosagem de um novo fármaco. No entanto, se o fármaco puder ter uma toxicidade significativa (ex. fármacos citotóxicos) e não houver prejuízo da relação benefício-risco (Apifarma & PwC, 2013) é normalmente estudado em doentes. Por exemplo, se for para doentes oncológicos, os ensaios de Fase I são conduzidos em doentes com o tipo de cancro em causa (ClinicalTrials.gov, [s.d.]; European Medicines Agency, 1998; Food and Drug Administration, [s.d.]). Estes estudos podem ser abertos, nos quais tanto os investigadores como os sujeitos sabem o tratamento que é administrado, (National Cancer Institute, [s.d.]) e de controlo de referência (*baseline control*), nos quais um grupo de participantes recebe um medicamento experimental, e um grupo de controlo pode receber o tratamento padrão para a doença, um placebo (substância inativa) ou nenhum tratamento, havendo monitorização das alterações dos valores iniciais ao longo do estudo (CenterWatch, [s.d.]; ClinicalTrials.gov, [s.d.]); ou podem ser aleatorizados, em que os participantes são distribuídos aleatoriamente por dois grupos (experimental e de controlo) (CenterWatch, [s.d.]) e cegos, nos quais o participante não tem informação acerca do tratamento administrado (CenterWatch, [s.d.]), para melhorar a validade das observações (European Medicines Agency, 1998). O número de participantes é normalmente entre 20 e 100 voluntários saudáveis ou doentes e dura vários meses, sendo que cerca de 70% destes fármacos avançam para a próxima fase (Fase II) (Food and Drug Administration, [s.d.]). O objetivo desta fase é recolher informação sobre como o fármaco interage com o corpo humano. Para tal, existem vários tipos de estudos que podem ser conduzidos:

- Farmacocinética

Nestes ensaios, é caracterizada a forma como o medicamento é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado, necessária para avaliar a *clearance*² do fármaco e antecipar a possível acumulação do medicamento original (*parent drug*) ou de metabolitos e a existência de interações entre fármacos. É importante o estudo dos efeitos dos alimentos na biodisponibilidade de muitos fármacos administrados por via oral (particularmente em produtos de libertação modificada). É necessário também o estudo da farmacocinética dos novos fármacos em subpopulações, tais como em doentes com

² A *clearance* de um fármaco é a remoção completa de uma substância do sangue, expressa por volume de sangue por unidade de tempo (mL/min) (*Medical Dictionary*, 2009).

eliminação alterada (insuficiência renal ou hepática) idosos, crianças, mulheres e subgrupos étnicos (European Medicines Agency, 1998).

- Farmacodinâmica e dose-resposta

Através da realização de estudos de farmacodinâmica é possível descobrir o conjunto de processos biológicos desencadeados pelo fármaco, na sequência da sua ligação a um recetor no organismo humano (Morais, 1990). Nos estudos que relacionam os níveis de fármaco no sangue com a resposta (estudos de dose-resposta) define-se qual a tolerabilidade esperada do intervalo de doses para estudos clínicos futuros e quais os eventos adversos mais frequentes e graves. Estes incluem a administração de uma e de múltiplas doses (ClinicalTrials.gov, 2017; European Medicines Agency, 1998). Normalmente são administradas lentamente doses cada vez maiores do fármaco experimental a grupos de 2 ou 3 voluntários e observa-se a toxicidade (estudos com escalação de doses) (Ellimoottil *et al.*, 2015). Em estudos com doentes, os dados sobre a farmacodinâmica podem fornecer estimativas de atividade e potencial eficácia, podendo indicar o regime posológico para estudos futuros (European Medicines Agency, 1998).

Além dos tipos de estudos acima referidos, durante a Fase I, são também realizados estudos de **bioequivalência**:

Estes testam se dois fármacos são bioequivalentes, por exemplo, comparando um medicamento de referência com um novo medicamento genérico que se pretende comercializar. Dois fármacos com a mesma substância ativa são bioequivalentes se forem farmacologicamente equivalentes/ alternativas farmacêuticas, sendo que as suas biodisponibilidades estão dentro dos limites aceitáveis, após administração na mesma dose molar. Estes limites asseguram a sua similaridade em termos de segurança e eficácia *in vivo*. É recomendado que estes estudos sejam aleatorizados, com dois períodos e duas sequências de dose única. Os períodos de tratamento devem ser separados por um período de *wash out*, durante o qual o participante interrompe a toma do medicamento para eliminar os efeitos do tratamento (National Library of Medicine - PubMed Health, [s.d.]), que assegure que as concentrações do fármaco são menores que o limite inferior de quantificação bioanalítica em todos os sujeitos (European Medicines Agency, 2010).

Como objetivo secundário, podem ser conduzidos estudos preliminares de atividade ou de benefício terapêutico quando a atividade do fármaco é facilmente mensurável com exposição de curta duração (European Medicines Agency, 1998). Deste modo, é

possível determinar qual a melhor forma de administração do novo fármaco de modo a limitar os riscos e maximizar possíveis benefícios (Food and Drug Administration, [s.d.]).

Existem várias formas pelas quais os voluntários saudáveis podem ser informados da existência de um determinado ensaio clínico. As comissões de ética não permitem que haja divulgação dos mesmos através dos meios sociais (televisão, rádio, jornais) (Almeida, Azevedo and Nunes, 2007), e como tal há outras alternativas usadas para o recrutamento. Alguns investigadores (Almeida, Azevedo and Nunes, 2007; Friedman *et al.*, 2015) colocaram essa questão a participantes em ensaios clínicos de Fase I, e a maioria respondeu que a *word-of-mouth*, isto é, a informação transmitida oralmente entre indivíduos, foi o meio através do qual souberam da possibilidade de participação num ensaio. Lovato *et al.* (1997) falam ainda da seleção de possíveis participantes no seu local de trabalho. Friedman *et al.* (2015) colocaram os meios de recrutamento mencionados por indivíduos de meios rural e urbano em quatro categorias: interpessoal, como a *word-of-mouth*; *media* (meios de comunicação), tais como panfletos, brochuras e mesmo televisão e *internet*; organizações comunitárias, por exemplo através de parcerias com escolas e igrejas; e eventos, tais como feiras de saúde (Almeida, Azevedo and Nunes, 2007; Friedman *et al.*, 2015).

Podem surgir alguns problemas durante esta fase, nomeadamente a curta duração e número limitado de grupos de comparação em ensaios de controlo aleatorizados (Ellimoottil *et al.*, 2015), a possível falha na seleção de doses ótimas e *endpoints*³ adequados (Sacks *et al.*, 2014). Também pode existir dificuldade na estimativa de eventos adversos raros, pois podem não ser encontrados mesmo numa base de dados extensa e a possibilidade de informação insuficiente para prosseguir para estudos da fase seguinte (Chin and Lee, 2008)

Em Portugal, em 2016, foram submetidos ao *Infarmed* 26 ensaios clínicos de Fase I. Em 2017, no 1º trimestre foram submetidos 4 (*INFARMED, I.P.*, [s.d.]). A tabela 2 mostra que após a tendência decrescente de realização de EC em Portugal, entre 2006 e 2011, registou-se a partir do ano seguinte uma subida gradual do número de ensaios, atingindo uma tendência positiva, nomeadamente dos EC de fase I (Apifarma, 2017).

Esta foi a fase de EC na qual se baseou esta dissertação, tendo como amostra de estudo voluntários saudáveis que participaram em EC de fase I.

³ Um *endpoint* é um evento ou resultado passível de medir objetivamente, de forma a determinar se a intervenção estudada é benéfica. (National Cancer Institute, [s.d.])

Fase II (estudos de Terapêutica Exploratória):

Nestes estudos, o novo fármaco é administrado a um grupo de doentes com a doença ou condição para que o fármaco está a ser desenvolvido. Estes reúnem dados preliminares sobre a eficácia, isto é, testam se o medicamento funciona em indivíduos que tenham uma determinada doença ou condição. Os doentes são selecionados através de critérios relativamente apertados, levando a uma população homogénea, e são rigorosamente monitorizados. Com esses dados os investigadores podem redefinir questões de investigação, desenvolver métodos de pesquisa e elaborar novos protocolos de investigação para a Fase III (ClinicalTrials.gov, [s.d.]; Food and Drug Administration, [s.d.]). Estes estudos podem ter vários desenhos, tais como controlos concorrentes, isto é, com a terapia a ser efetuada simultaneamente nos vários grupos de participantes, e comparação com o *baseline status*, ou seja, os valores inicialmente registados no estudo (CenterWatch, [s.d.]). Na prática, será a comparação de participantes que receberam o medicamento com participantes com características semelhantes que receberam um placebo ou um medicamento diferente para essa doença/condição. São estudos aleatorizados (ClinicalTrials.gov, [s.d.]; European Medicines Agency, 1998). A segurança continua a ser avaliada, e são estudados os eventos adversos de curto prazo. Cada estudo inclui até várias centenas de doentes, no entanto não é suficientemente grande para demonstrar se o fármaco irá ser benéfico (Food and Drug Administration, [s.d.]). Um objetivo importante desta fase é a determinação da dose e regime posológico para os ensaios de Fase III, utilizando escalação de doses, isto é, um aumento progressivo na força do tratamento (p.ex. da dosagem), de forma a melhorar a sua tolerabilidade ou maximizar o seu efeito (*Medical dictionary*, 2009). Desta forma, será possível estimar a dose-resposta do fármaco que irá ser confirmada em futuros estudos (ainda na Fase II ou na Fase III) que poderão utilizar desenhos de dose-resposta, dos quais se obtém informação acerca das relações entre a dose, concentração do fármaco no sangue e resposta clínica (efetividade e efeitos indesejáveis), paralelos, havendo dois grupos de participantes que recebem diferentes tratamentos (ClinicalTrials.gov, [s.d.]; European Medicines Agency, 1994). Geralmente (mas nem sempre) as doses utilizadas nos estudos de Fase II são menores que as doses mais elevadas utilizadas na Fase I (European Medicines Agency, 1998). Os ensaios clínicos realizados nesta fase podem ter como objetivos secundários a avaliação de potenciais *endpoints* do estudo, regimes terapêuticos (incluindo medicações concomitantes) e populações alvo, através de análises exploratórias que examinem conjuntos de dados e da inclusão de vários *endpoints* nos ensaios (European Medicines Agency, 1998). Têm a duração de vários meses a dois anos, e

aproximadamente 33% dos fármacos prosseguem para a próxima fase (Food and Drug Administration, [s.d.]).

Algumas formas de recrutamento de voluntários para ensaios clínicos de fase II ou fase III são semelhantes, e incluem a criação de bases de dados com listas de ensaios clínicos a decorrer, utilizadas para informar médicos e doentes de ensaios clínicos disponíveis, (Lovato *et al.*, 1997) ou de potenciais participantes, que contém o registo das doenças, e são usadas para identificar doentes que possam participar num determinado ensaio (Newcomb *et al.*, 1990). Também para as fases II e III de ensaios clínicos é possível selecionar possíveis participantes no seu local de trabalho, assim como enviar *e-mails* a grandes grupos de pessoas (Lovato *et al.*, 1997).

Nesta fase podem surgir alguns problemas como o “efeito do voluntário saudável”, em que os voluntários nos ensaios tendem a ser mais saudáveis do que a população em geral (Ellimoottil *et al.*, 2015; Pinsky *et al.*, 2007). A falta de ética, segundo alguns críticos, em ensaios com grupos de controlo com placebo cuja terapia existente é efetiva, sendo que os investigadores que os conduzem devem clarificar o motivo de não terem comparado uma intervenção com o tratamento de referência (Ellimoottil *et al.*, 2015). Os ensaios que não são aleatorizados podem estar sujeitos a viés na avaliação dos resultados, especialmente em resultados auto reportados como a dor ou a qualidade de vida, assim como um *follow-up* curto e um número limitado de grupos de comparação. Para que este problema seja minimizado, são utilizados modelos de simulação, que têm *guidelines* específicas, para melhorar a interpretação dos resultados (Ellimoottil *et al.*, 2015). Os ensaios clínicos estudam a eficácia e não a efetividade de um fármaco. Para tal, são feitas muitas restrições artificiais e processos atípicos (por exemplo visitas frequentes ao médico, atenção extra pelos profissionais de saúde do ensaio, procedimentos para maximizar a *compliance*, proibição da toma de medicamentos concomitantes). Devido a tal, os resultados podem ser diferentes do que seria observado na prática clínica corrente (Chin and Lee, 2008). A existência de várias suposições podem levar a uma interpretação não precisa dos resultados, particularmente da linearidade de fenómenos biológicos, da distribuição normal dos parâmetros dos doentes e dos resultados, dos fatores ambientais (por exemplo, padrões de resistência bacteriana) e práticas clínicas; de que os doentes inseridos em grupos para o ensaio têm uma patofisiologia e resposta ao tratamento semelhantes (normalmente têm, mas nem sempre); e relativamente aos medicamentos, por exemplo de que a dose de medicamento pode ser reproduzida de comprimido para comprimido e de lote para lote. Por vezes é necessário testar diferentes lotes e ter várias características entre os doentes para verificar se essas diferenças afetam os resultados

(Chin and Lee, 2008). As limitações práticas acerca da quantidade de dados passíveis de ser recolhidos num ensaio e a dificuldade na demonstração de um efeito de um *endpoint* que ocorre raramente (por vezes requerendo substitutos) e a informação recolhida poder não ser suficiente para prosseguir para a fase III são também problemas que podem surgir em estudos de fase II (Chin and Lee, 2008).

Fase III (estudos de Terapêutica Confirmatória):

Estes estudos são utilizados para demonstrar se existe benefício terapêutico num determinado produto, e são por vezes denominados estudos *pivot*. Reúnem mais informações sobre segurança (a maioria dos dados de segurança é recolhida nesta fase) e eficácia por estudarem diferentes populações e diferentes dosagens, usando o medicamento em combinação com outros (ClinicalTrials.gov, [s.d.]; European Medicines Agency, 1998; Food and Drug Administration, [s.d.]). Os ensaios realizados nesta fase confirmam a evidência de que o fármaco é seguro e efetivo para utilização com uma determinada indicação e numa determinada população, demonstrada na Fase II. Deste modo, fornecem uma base adequada para a aprovação de autorização no mercado (European Medicines Agency, 1998). Os resultados dos ensaios de Fase III revelam mais facilmente os efeitos secundários de longo-prazo ou os raros, uma vez que estes estudos têm uma amostra e duração maiores. Podem também explorar a relação dose-resposta, ou a utilização do fármaco em grandes populações, em diferentes estádios da doença ou em combinação com outros fármacos. Participam nestes estudos, com a duração de 1 a 4 anos, entre cerca de 300 e 3000 doentes. Cerca de 25-30% dos fármacos avançam para a Fase IV, já com a informação necessária que suporte as instruções adequadas para a utilização do mesmo, sendo a informação oficial do produto (European Medicines Agency, 1998; Food and Drug Administration, [s.d.]). Após esta Fase, o processo de registo do novo fármaco é avaliado pelas autoridades competentes nacionais e pela EMA (*European Medicines Agency*), no caso da Europa, ou FDA (*Food and Drug Administration*), no caso dos EUA, com o objetivo de obtenção da autorização de comercialização do fármaco (Apifarma & PwC, 2013).

De um modo geral, alguns dos problemas que existem na Fase II dos ensaios clínicos podem também ser encontrados na Fase III, aos que se acrescentam outros, nomeadamente a generalização, i.e., a possibilidade de extrapolar os resultados de um estudo para a população de doentes em geral. Para um ensaio poder ser generalizável, deve ter uma amostra de doentes que reflita a população em geral, e cuidar dos doentes como um médico o faria na prática clínica. Estes critérios não são completamente

cumpridos num ensaio clínico, nomeadamente a participação não é aleatória, os critérios de exclusão e inclusão são normalmente definidos de forma diferente da população em geral, e os doentes recebem tratamentos diferentes da restante população de doentes (Chin and Lee, 2008). Pode também haver falha em atingir o *endpoint* primário de eficácia, ocorrer eventos adversos inesperados ou graves (falha na segurança) ou não haver demonstração de valor acrescentado relativamente à terapêutica existente (Grignolo and Pretorius, 2016). A informação recolhida pode ainda não ser suficiente para o fármaco poder ser introduzido no mercado (Chin and Lee, 2008).

Fase IV (estudos para Utilização Terapêutica):

Todos os estudos ocorridos após a aprovação da FDA de um medicamento para comercialização. Estes não foram considerados necessários para aprovação mas são importantes para a otimização do uso do fármaco (European Medicines Agency, 1998; Food and Drug Administration, [s.d.]). Estes incluem estudos de exigência *postmarket* e de compromisso que são necessários ou acordados pelo promotor do estudo. Reúnem informações adicionais sobre a segurança, eficácia, ou utilização ótima de um medicamento na prática clínica normal (Apifarma & PwC, 2013) e incluem ensaios de interação entre fármacos, de dose-resposta e de suporte à utilização sob a indicação aprovada (p.ex. estudos de mortalidade/morbilidade e epidemiológicos) (ClinicalTrials.gov, [s.d.]; European Medicines Agency, 1998; Food and Drug Administration, [s.d.]). O número de doentes que participa chega a vários milhares (ClinicalTrials.gov, [s.d.]; Food and Drug Administration, [s.d.]).

Também nesta fase, apesar do novo medicamento já estar introduzido no mercado, podem surgir problemas. Particularmente, por vezes as prescrições médicas são realizadas com influência das tradições, preferências do doente e considerações práticas, e não baseadas na ciência, i.e. nos resultados dos ensaios clínicos (Chin and Lee, 2008). Nem sempre as reações adversas ao novo fármaco são reportadas às autoridades competentes pelos profissionais de saúde (em Portugal, o INFARMED) ou pelo próprio doente, (p.ex. por não reconhecer o evento como reação adversa, que antes era desconhecido) e por vezes a causa de uma reação adversa é atribuída erradamente (Palleria *et al.*, 2013; Talbot and Nilsson, 1998).

Tabela 2. *Resumo das características das fases dos EC*

Fase do Estudo	Objetivos	População-alvo	Número de participantes	Duração (anos)
Fase I	Primeiros estudos em humanos	Voluntários saudáveis	50-100	1
Fase II	Avaliação da eficácia e segurança; avaliação da dose-resposta	Doentes	100-300	2
Fase III	Avaliação da eficácia e segurança	População definida	1.000-5.000	3
Fase IV	Avaliação do medicamento após AIM	Doentes	Variável	Variável

Fonte: Adaptado de (Vale, [s.d.]). *Ética da Investigação*, Lisboa. CEIC.

5.3 Questões éticas

Existem alguns pontos, relativos à ética em ensaios clínicos, que são importantes referir dado o seu peso para o cumprimento das boas práticas clínicas. Nesta dissertação serão abordados quatro, sendo eles: o balanço risco-benefício, a indução indevida e coerção, o consentimento informado e a privacidade confidencialidade.

Balanço risco-benefício

A incerteza quanto ao grau de risco e benefício é inerente à investigação clínica (National Institutes of Health, [s.d.]). Fazendo o balanço entre eles, é comparado o risco de danos com a participação num ensaio, nomeadamente a existência de reações adversas (graves ou não), com os seus benefícios, não só relacionados com os participantes mas com a sociedade (aquisição de novos conhecimentos e avanço da ciência) (Karlberg and Speers, 2010; National Institutes of Health, [s.d.]). Quanto ao risco, este pode ser físico, como morte, incapacitação ou infeção, psicológico, como depressão ou ansiedade, económico, como perda de emprego ou social, como discriminação por participar num determinado EC. Por vezes o participante pode receber benefícios terapêuticos, no entanto o objetivo da investigação não é fornecer cuidados de saúde (National Institutes of Health, [s.d.]). Segundo a declaração de Helsínquia, assim como nos princípios de BPC (Boas Práticas Clínicas) na investigação clínica o bem-estar do participante é mais importante que todos os outros interesses, e

apenas pode ser conduzida se a importância do seu objetivo ultrapassa os riscos e fardos (p.ex. o tempo necessário para participar, ou o desconforto que pode causar) para os participantes (Emanuel, Abdoler and Stunkel, [s.d.]; European Medicines Agency, 1996; Karlberg and Speers, 2010). É na fase I de EC que o balanço risco-benefício é maior, pois não existe benefício para os participantes, quer sejam saudáveis ou doentes. Não existem incentivos à participação relacionados com a saúde, uma vez que os efeitos do tratamento e a dosagem adequada não estão ainda definidos, além da duração do tratamento ser normalmente curta (dias ou semanas de exposição), o que reduz qualquer benefício terapêutico que pudesse existir (Karlberg and Speers, 2010). No entanto, apesar de não existir um benefício de saúde para esses participantes, se o estudo for conduzido com o objetivo de beneficiar a saúde da sociedade, é considerado ético, e os riscos deverão ser baixos (Emanuel, Abdoler and Stunkel, [s.d.]). A maior preocupação relativamente à segurança dos participantes é a ocorrência de reações graves imediatas após a administração, como choque anafilático ou arritmia cardíaca (Karlberg and Speers, 2010).

Indução indevida e coerção

Indução indevida em investigação ocorre quando é oferecido algo a um indivíduo que o leva a fazer algo que sem essa oferta não faria, sujeitando-se a riscos elevados, nomeadamente um pagamento monetário. Se deveria ou não existir este pagamento, é um tema controverso (Emanuel, Abdoler and Stunkel, [s.d.]). Pode considerar-se que existe indução indevida em investigação quando levou à participação de indivíduos que, de outra forma, não participariam, quando um indivíduo acredita que não existe outra alternativa razoável além de participar ou se a oferta monetária distorcer a avaliação dos riscos e benefícios por parte dos participantes (Largent *et al.*, 2014). A coerção, tal como a indução indevida, leva a que os indivíduos se sintam pressionados a participar numa investigação, no entanto a coerção envolve o sentimento de ameaça, isto é, os indivíduos sentem que terão consequências negativas se não participarem (Emanuel, Abdoler and Stunkel, [s.d.]). Esta indução indevida e coerção não podem acontecer (Karlberg and Speers, 2010). A compensação financeira pela participação está relacionada inicialmente com o tempo despendido e a inconveniência na participação. Esta não deve ser demasiado atrativa de forma a tornar-se um grande incentivo a tomar maiores riscos do que se tomaria sem a mesma (Karlberg and Speers, 2010). Além da compensação financeira, também a atribuição de bens não monetários e cuidados de saúde poderão influenciar a decisão de participação do indivíduo (Largent *et al.*, 2014). Existe então a preocupação de que indivíduos economicamente fragilizados sintam

mais esta pressão, podendo participar em investigações com riscos mais elevados e maior fardo, ou que a perspectiva de ganhar dinheiro leve a que os indivíduos pensem menos nos riscos que correm, aquando da tomada de decisão em participar (Emanuel, Abdoler and Stunkel, [s.d.]). No entanto esta preocupação revela-se infundada segundo alguns estudos, uma vez que atualmente os investigadores estão autorizados a pagar aos participantes um valor baseado no tempo perdido e inconveniência com a investigação, aprovado por uma entidade independente, de forma a assegurar que os participantes não se sujeitam a riscos elevados apenas pela recompensa monetária (Emanuel, Abdoler and Stunkel, [s.d.]).

Consentimento informado

É importante que a participação seja totalmente voluntária, sem ocorrer indução indevida ou coerção e que, para tal, os participantes possam desistir do estudo a qualquer momento (Karlberg and Speers, 2010; National Institutes of Health, [s.d.]). Se um indivíduo concorda em participar numa determinada investigação, é essencial o fornecimento de um consentimento informado, tanto oral como escrito (Emanuel, Abdoler and Stunkel, [s.d.]; Karlberg and Speers, 2010). No entanto, alguns voluntários, como crianças, doentes com *Alzheimer* em estado avançado, que sofreram traumatismo craniano ou tenham capacidade mental limitada, não possuem a capacidade para decidir por eles próprios acerca da sua participação; nestes casos existem regras específicas, que envolvem a autorização de terceiros (Karlberg and Speers, 2010; National Institutes of Health, [s.d.]). Segundo a ICH, um participante vulnerável é aquele “cuja vontade de se voluntariar para um ensaio clínico pode ser influenciada pela expectativa, quer justificada ou não, por benefícios associados à participação, ou uma resposta retaliatória de membros superiores de uma hierarquia em caso de recusa em participar”⁴. A questão chave quanto à vulnerabilidade é a avaliação da capacidade mental de dar consentimento do indivíduo, e as comissões de ética devem ter atenção à possível existência de coerção e indução indevida (Karlberg and Speers, 2010). O consentimento informado deve incluir que o ensaio envolve investigação, o objetivo do ensaio, o(s) tratamento(s) e procedimentos, a duração esperada do ensaio, as responsabilidades do participante, os possíveis riscos e inconvenientes, os benefícios esperados, as alternativas à investigação, a compensação e/ou tratamento disponível

⁴ Traduzido pelo autor do original: guideline ICH – GCP E6: “Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate (European Medicines Agency, 1996, p. 8).

no caso de danos relacionados com o ensaio, o pagamento (se existir), despesas antecipadas (se existirem) e o reconhecimento da voluntariedade da participação, com a possibilidade de desistência (Karlberg and Speers, 2010; National Institutes of Health, [s.d.]). Os ensaios clínicos só deverão começar após a obtenção e documentação do consentimento informado, e, quando surgirem novas informações relevantes para a participação do indivíduo, estas devem ser transmitidas ao mesmo pela equipa de investigação (Karlberg and Speers, 2010; National Institutes of Health, [s.d.]).

Privacidade e confidencialidade

A privacidade envolve estar livre da interferência por outros, particularmente em relação a informação pessoal, pensamentos e opiniões, e comunicações pessoais com outros. A confidencialidade inclui a responsabilidade de proteger essa informação pessoal de acesso, utilização, divulgação ou modificação não autorizados, perda ou roubo. Estas devem ser mantidas pela equipa de investigação, sendo que os procedimentos realizados devem ir ao encontro das obrigações de confidencialidade, em todas as fases da investigação (Emanuel, Abdoler and Stunkel, [s.d.]; Karlberg and Speers, 2010). A lei da investigação clínica, nº73/2015, afirma mesmo que “*Os profissionais que acedem aos dados pessoais nos termos dos números anteriores devem garantir a confidencialidade da informação pessoal dos participantes no estudo clínico.*” (Artigo 9º, nº5)

5.4 Ensaios Clínicos – Regulamentação em Portugal

Até ao século XX, a investigação clínica não possuía uma regulamentação aceite, e só após a 2ª Guerra Mundial começou a haver uma maior preocupação em regular este setor (Chin and Lee, 2008). O objetivo de estabelecer regulamentação na avaliação e aprovação de tratamentos é minimizar os riscos que possam existir para humanos, particularmente para os tratamentos cuja eficácia e segurança são desconhecidas ou ainda a ser investigadas (Chow and Liu, 2004).

Em Portugal, para que um ensaio clínico seja realizado, é necessário haver autorização do *Infarmed*, um parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e aprovação pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) (EUREC, [s.d.]; *INFARMED, I.P.*, [s.d.]).

O *Infarmed* “tem por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de

proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos, de qualidade, eficazes e seguros.” (*INFARMED, I.P.*, [s.d.]). Para assegurar que existe proteção dos direitos, segurança e bem-estar nos estudos clínicos existe a CEIC, um organismo independente que emite pareceres éticos acerca dos protocolos de investigação que são submetidos. Assim, a CEIC “faz a avaliação prévia e a monitorização de todos os ensaios clínicos e estudos com intervenção de dispositivos médicos de uso humano.” (*CEIC - Comissão de ética para a investigação clínica*, [s.d.]). A CNPD tem como missão “controlar e fiscalizar o processamento de dados pessoais, em rigoroso respeito pelos direitos do homem e pelas liberdades e garantias consagradas na Constituição e na lei.” (*CNPD - Comissão nacional de proteção de dados*, [s.d.]).

Apesar da autorização de realização dos EC ocorrer ao nível do estado membro, a *European Medicines Agency* (EMA) assegura que os princípios das boas práticas clínicas (BPC) são cumpridos na Área Económica Europeia (AEE), cooperando com os estados membros. Além disso, gere também a base de dados de EC conduzidos na UE (*European Medicines Agency*, [s.d.]). Esta é a agência que regula o medicamento, e subsequentemente os ensaios clínicos, a nível europeu. É uma agência descentralizada da União Europeia, sediada em Londres, que começou a exercer funções em 1995. A agência é responsável pela avaliação, supervisão, e monitorização da segurança dos medicamentos na União Europeia e garante que todos os medicamentos disponíveis no mercado são seguros, efetivos e alta qualidade (*European Medicines Agency*, [s.d.]). A EMA coopera ainda com inspetores de BPC das autoridades reguladoras do medicamento dos estados membros (Infarmed em Portugal). As BPC são uma “*guideline* internacional ética e de qualidade científica para o *design*, gravação e reporte de ensaios que envolvam a participação de humanos”⁵, com o objetivo de garantir que os “direitos, segurança e bem-estar dos participantes estão protegidos e que os dados dos EC são fidedignos”.⁶

A nível nacional, a Lei que regula a realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (Lei da Investigação Clínica), alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, que transpõe a Diretiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril. (*INFARMED, I.P.*, [s.d.]) A Lei da

⁵ Traduzido pelo autor do original: Good clinical practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects (*European Medicines Agency*, [s.d.]).

⁶ Traduzido pelo autor do original: provides public assurance that the rights, safety and wellbeing of trial subjects are protected and that clinical-trial data are credible (*European Medicines Agency*, [s.d.]).

Investigação Clínica inclui não só ensaios clínicos com medicamentos de uso humano mas também dispositivos médicos, cosméticos, suplementos alimentares e todo o tipo de estudos observacionais. Esta lei cria também a Rede Nacional de Comissões de Ética para a Saúde, coordenada pela CEIC, um portal nacional de registo de investigação clínica e uma base de dados de ensaios clínicos (RNEC) (EUREC, [s.d.]). A 16 de abril de 2014 a Comissão Europeia aprovou o Regulamento (UE) nº 536/2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, que revoga a Diretiva 2001/20/CE (*European Medicines Agency*, [s.d.], *INFARMED, I.P.*, [s.d.]).

6. REVISÃO DA LITERATURA

Nesta revisão da literatura irei abordar alguns dos passos na evolução da ética em investigação científica, as barreiras à participação e as motivações dos participantes em EC Fase I descobertas por alguns autores e as formas de recrutamento de participantes em EC de Fase I utilizadas. Para tal irei explorar as metodologias usadas no levantamento dessas motivações e debruçar-me sobre a motivação mais reportada, i.e. a recompensa financeira e sobre as outras motivações referidas pelos participantes dos estudos revistos. Irei também analisar as limitações destes estudos, tendo-as em consideração na contribuição do meu estudo para esta temática.

6.1 Ética em investigação científica: alguns exemplos de evolução nesta área

No passado, existiram vários participantes em estudos clínicos que foram prejudicados com as experiências a que foram submetidos pelos investigadores (Nappo, lafrate e Sanchez, 2013). Como exemplos temos o estudo sobre a sífilis em Tuskegee que teve início em 1932, no qual participaram centenas de voluntários afroamericanos, incentivados pela oferta de dinheiro e alimentos e pela possibilidade de realizarem exames médicos. Os participantes não tinham conhecimento sobre a doença, e o facto de muitos não terem recebido tratamento, a fim de estudar o curso natural da doença, levou à morte de centenas de voluntários, mesmo após a descoberta da penicilina como o tratamento adequado (Chin and Lee, 2008; Kim *et al.*, 2015; Shavers, Lynch and Burmeister, 1999; Thomas *et al.*, 1991). Também a morte de mais de 100 pessoas nos EUA, na década de 1930, devido à prescrição de elixir de Sulfanilamida é um caso de má conduta científica. Este foi utilizado para o tratamento infeções por *Streptococcus* sem terem sido realizados testes de toxicidade, o que levou à ingestão de dietilenoglicol por centenas de doentes, uma substância utilizada como anticongelante e letal (Ballentine, 1981).

Foi ao longo do século XX que apareceram as primeiras formas de regulação da investigação científica, com o objetivo de acabar com os estudos conduzidos de forma antiética, de que são exemplo os que referi acima (Chin and Lee, 2008; Karlberg and Speers, 2010). Após as experiências antiéticas realizadas durante a 2ª Guerra Mundial com os prisioneiros dos campos de concentração pelos cientistas Nazis alemães, surgiu o Código de Nuremberga. Criado em 1946, após os julgamentos dos criminosos da guerra, este contém um conjunto de princípios éticos com o objetivo de conduzir a

experimentação em seres humanos (Chin and Lee, 2008). Em 1964 começou a ser desenvolvida a Declaração de Helsínquia, pela *World Medical Association* (WMA), tendo alargado os princípios mencionados no Código de Nuremberga. Esta é mais detalhada e inclui algumas questões não previstas no Código de Nuremberga, e já foi submetida a várias revisões desde a sua criação (Chin and Lee, 2008; Karlberg and Speers, 2010). No entanto, foi necessário reforçar a regulação na investigação científica, uma vez que nem todos os investigadores cumpriam os princípios do Código de Nuremberga e na Declaração de Helsínquia por estes não serem leis. Após o caso de Tuskegee ter sido tornado público, esta necessidade tornou-se mais evidente, e o *National Institutes of Health* (NIH) tornou obrigatória a existência de um *Institutional Review Board* (IRB), que revê e aprova os protocolos dos estudos clínicos que se pretende realizar (Chin and Lee, 2008). Seguidamente a FDA fortaleceu também as regras e regulamentos para os medicamentos e dispositivos médicos. Em 1973, nos EUA, foi criada a *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*, que publicou o *Belmont Report* em 1979. Este relatório define conceitos como autonomia, consentimento informado, beneficência e justiça, incluindo *guidelines* acerca dos riscos e benefícios de um estudo e da seleção de participantes (Chin and Lee, 2008). Em 1996 foi criada a *Good Clinical Practice* (GCP) *guideline*, pela ICH. Esta tornou-se a *guideline* internacional para a condução de ensaios clínicos, com base nos princípios éticos descritos na Declaração de Helsínquia, tendo um formato mais operacional (Karlberg and Speers, 2010).

6.1.1 Estudos empíricos: Motivações dos voluntários saudáveis

Uma vez que estes voluntários não têm um benefício terapêutico pela sua participação, coloca-se a questão do que os leva a querer participar num ensaio clínico. Muitos estudos empíricos afirmam ser o incentivo financeiro a razão mais forte para tal (Almeida, Azevedo and Nunes, 2007; Ferguson, 2008; Nappo, lafrate and Sanchez, 2013; Paço, Ferreira and Leal, 2016), no entanto existem motivações altruístas, relacionadas com a saúde pessoal ou outras que são referidas pelos participantes. Relativamente às metodologias que têm sido utilizadas para o conhecimento e compreensão das motivações dos voluntários saudáveis para participar em ensaios clínicos de Fase I, estas são variadas, existindo estudos que utilizaram metodologias quantitativas, estudos com metodologias qualitativas e estudos que se basearam em ambas as metodologias para obter os resultados. Um resumo das características e resultados destes estudos é apresentado nas tabelas 3 e 4.

Ferguson (2008) realizou questionários (31) e entrevistas (34) a 65 voluntários em ensaios de Fase I, com o objetivo de saber quais as suas motivações e atitudes para participarem nesses estudos. Os questionários continham as mesmas perguntas que as entrevistas e foram realizados aos voluntários cujos coordenadores dos ensaios em que participaram não deram autorização para realizar entrevista com contacto pessoal direto. Este estudo revelou que a recompensa financeira se mostrou relevante para 35% e muito relevante para 45% dos voluntários, sendo esta a principal motivação. No entanto, também o desejo de ajudar outros (relevante para 51%, muito relevante para 32% dos voluntários), de saber mais sobre a sua saúde global/ fazer um *check-up* (relevante para 34%, muito relevante para 14% dos voluntários), a curiosidade (relevante para 34%, muito relevante para 5% dos voluntários), o ter algo para fazer (relevante para 18%, muito relevante para 2% dos voluntários), o contacto social (relevante para 15%, muito relevante para 2% dos voluntários), e o fazer parte de uma equipa (relevante para 20%, muito relevante para 2%) são motivações para os participantes em ensaios clínicos de Fase I. O facto de existir esta diferença de metodologias dentro do mesmo estudo, apesar das questões serem as mesmas, pode levar a diferenças nas respostas dos voluntários, por exemplo, por terem receio de serem julgados moralmente pelos entrevistadores. Os autores efetivamente encontraram diferenças significativas entre os voluntários de ambos os grupos, acerca da motivação financeira (Ferguson, 2008).

Nappo, lafrate and Sanchez (2013) utilizaram metodologia qualitativa, através de entrevistas semi-estruturadas, para identificarem as motivações para a participação em estudos clínicos, e estudarem particularmente a perceção dos entrevistados e os seus comportamentos; e também metodologia quantitativa, para comparar grupos relativamente às motivações e as variáveis associadas a estas. Os registos dos participantes foram fornecidos por centros de investigação que conduzem estudos de Fase I (de bioequivalência) e de Fase III (de terapêutica). Os autores consideraram estudos de bioequivalência por existirem poucos estudos de Fase I no Brasil, uma vez que também utilizam voluntários saudáveis, mas para comparar a biodisponibilidade de um fármaco genérico com um fármaco de referência. Foram também realizadas entrevistas a informadores chave, para recolher informação que pudesse ser usada na elaboração das questões para as entrevistas aos participantes de estudos clínicos, e para auxiliar na compreensão das discussões dos indivíduos entrevistados (Patton, 2002 citado por Nappo, lafrate and Sanchez, 2013). Os participantes neste estudo foram compensados com 20 reais ao realizarem a entrevista. No final da transcrição, foi realizada uma análise de conteúdo das entrevistas. Deste modo os autores mostraram

que, para 90% dos voluntários em ensaios de Fase I, a recompensa financeira era um dos motivadores para a sua participação, apesar de 95,4% dos inquiridos não terem participado em ensaios clínicos. O altruísmo, o conhecimento, a indicação médica e o acesso a cuidados de saúde representaram apenas 10% das razões que os levaram a participar.

Gelderén *et al.* (1993), na aplicação de questionários a indivíduos acerca das suas motivações para participar num EC como voluntário saudável, colocou as seguintes motivações como hipóteses de resposta: pelo facto dos resultados poderem beneficiar outras pessoas, pela compensação financeira e pelo acesso a exames físicos antes do EC. Colocou ainda um item de resposta aberta, onde os indivíduos podiam colocar outra motivação. Os autores observaram que a maioria dos voluntários jovens, entre os 18 e os 30 anos, referiram participar devido à compensação financeira (96%). A maioria dos voluntários que participaram para ter um *check-up* de saúde tinha mais de 60 anos de idade, e a maioria dos voluntários que referiu querer beneficiar outras pessoas tinha também mais de 61 anos de idade. Outras razões mencionadas pelos indivíduos eram, na sua maioria, uma combinação entre estas.

Em Portugal, Almeida, Azevedo and Nunes (2007) distribuíram questionários a participantes em ensaios clínicos de Fase I, na Unidade de Farmacologia Humana da BIAL, sobre os seus dados demográficos, socioeconómicos, estilo de vida e hábitos pessoais. O seu objetivo era de conhecer as motivações e experiências como participantes de um estudo, baseando-se nos questionários usados por Gelderen *et al.* (1993) e Bigorra and Baños (1990). O estudo de Almeida, Azevedo and Nunes (2007) revelou que 20,6% dos participantes considerou os *check-ups* de saúde grátis de extrema importância (nível 5), e 30,9% dos voluntários de nível 4 de importância. Nesse estudo, 58,1% dos participantes em ensaios clínicos de Fase I consideraram a recompensa financeira de extrema importância (nível 5), e 30,1% de nível 4 de importância. No entanto, 8,8% afirmou participar num ensaio sem remuneração financeira, e 52,9% disse que talvez participasse. Almeida, Azevedo and Nunes (2007) encontraram também motivações altruístas, como contribuir para o progresso da medicina (nível “5” de relevância para 19,1%, nível “4” para 27,9% dos voluntários); motivações de saúde pessoal como a realização de *check-up* de saúde grátis (nível “5” para 20,6%, nível “4” para 30,9% dos voluntários); e a curiosidade (“5” para 8,1%, “4” para 27,2% dos voluntários).

Noutro estudo realizado em Portugal, Paço, Ferreira and Leal (2016) realizaram questionários, *online* e em papel, a alunos de duas universidades (UBI e IPP), após utilizarem o método dedutivo para identificar as motivações que influenciavam os

voluntários na participação em testes de produtos de saúde. As questões aplicadas utilizavam a escala de *Likert* (com 5 níveis de concordância) e também questões fechadas (com respostas de “sim” ou “não”). Este estudo demonstrou que a recompensa financeira foi também a principal motivação, tendo sido referidos nomeadamente o acesso a *check-ups* de saúde grátis, e outros incentivos alternativos como oferta de produtos, *coupons* de desconto e *vouchers*. Além disso, estes autores descobriram também outras motivações para a participação em ensaios clínicos, sendo estas psicossociais ($M=3,668$) como o sentimento especial de realização pessoal, o dever civil, o facto de ajudar outras pessoas indiretamente, o ato de voluntariado, o gosto de participar neste género de projetos e o benefício futuro com este estudo tiveram; de participação ($M=4,307$) como o sentimento de contribuição para uma causa, o sentimento de contribuição para o avanço da ciência, o sentimento de contribuição para o desenvolvimento/melhoria de algo, o facto de ter acesso aos resultados, a utilidade do produto, a confidencialidade e o aumento do conhecimento acerca da minha saúde; esforço ($M=4,329$) como o tempo que terei de gastar, as viagens que terei de fazer a flexibilidade de horário para participa, a explicação clara/ percepção do que irá ser testado; e a recomendação ($M=3,766$) como conhecer pessoas/amigos que participaram, ter sido aconselhado a participar por alguém conhecido, ter sido aconselhado a participar pelo médico/ profissional de saúde, ter contacto pessoal (com os responsáveis pela aplicação do teste) e a aceitabilidade social do produto.

Tabela 3. Resumo das características dos estudos recolhidos acerca das motivações dos voluntários em EC

Ano	Fonte	n	Fase/tipo de ensaio clínico	População/ Localização	Objetivo	Metodologia	Pagamento do ensaio clínico principal	Motivação mais reportada	Outras motivações
2016	Paço, Ferreira e Leal	37 3	95,4% não participaram em nenhum ensaio ou teste de produtos de saúde	Portugal. Estudantes da UBI e IPP ⁷	1.Compreender as motivações individuais dos voluntários em ensaios clínicos e /ou testes de produtos de saúde 2.Reforçar a importância de estratégias de marketing para recrutar e manter voluntários e perceber qual a abordagem mais efetiva	1.Método dedutivo, utilizando métodos estatísticos 2.Estudo quantitativo baseado em questionários	Não reportado	Recompensa financeira	- Psicossocial - Participação - Esforço - Recomendação - Produto
2013	Nappo, lafrate e Sanchez	40 + 40	Estudos de bioequivalência (Ensaio clínicos de Fase I) Ensaio clínicos de Fase III	Brasil	1.Analisar os motivos que levam um voluntário a participar num estudo 2. Identificar o perfil sociodemográfico dos participantes 3. Determinar se os motivos para se voluntariarem como participantes de um estudo estão de acordo com os princípios legais e	1. Método qualitativo para identificar as motivações dos participantes, baseado na percepção e comportamentos dos entrevistados 2. Método quantitativo para comparar as motivações entre grupos e as variáveis associadas a essa motivação	Não reportado	- Recompensa financeira para os voluntários em ensaios de Fase I - Oportunidade terapêutica para participantes em ensaios de Fase III	- Altruísmo - Conhecimento - Indicação médica - Acesso a cuidados de saúde

⁷ UBI: Universidade da Beira Interior, IPP: Instituto Politécnico do Porto

					éticos estabelecidos no Brasil				
2008	Ferguson	65	Vários ensaios clínicos de Fase I	Reino Unido	Clarificar as motivações e atitudes de voluntários em ensaios clínicos de Fase I	Quantitativa: Questionários em que a motivação era avaliada como “not at all relevant”, “relevant to some extent” ou “highly relevant” ^{*8} Entrevistas	Vários	Recompensa financeira	- Desejo de ajudar outros - Saber mais sobre a sua saúde global/ <i>check-up</i> de saúde - Curiosidade - Ter algo para fazer - Contacto social - Fazer parte de uma equipa
2007	Almeida, Azevedo e Nunes	136	Vários ensaios clínicos de Fase I	Portugal. Participantes voluntários na Unidade de Farmacologia Humana da BIAL	Caracterizar as motivações e atitudes dos voluntários em estudos de Fase I e a sua perceção do procedimento de consentimento informado e da sua participação no estudo	Quantitativa: Questionários sobre participação em estudos e personalidade, cujas perguntas avaliavam numa escala de 0 a 5	80% do salário líquido por hora de um funcionário dos setores da indústria e serviços	Recompensa financeira	- Curiosidade - Progresso da medicina - <i>Check-up</i> de saúde grátis
1993	Van Gerelden <i>et al.</i>	144	Vários ensaios clínicos com ingredientes de alimentos, inibidores de lipase, analgésicos com revestimento e anti-inflamatórios	Holanda	Conhecer as motivações, analisar experiências e avaliar a informação fornecida a voluntários saudáveis	Quantitativa: questionários de escolha múltipla	Entre 600 e 2000fl (272,27€ e 907,56€)	Recompensa financeira	- Acesso a cuidados de saúde - Altruísmo

⁸ Traduzido pelo autor do original: “*”não relevante”, “relevante”, “muito relevante”

Tabela 4. *Motivações expandidas dos voluntários dos estudos recolhidos*

Ano	Fonte	Motivações financeiras	Outras motivações
2016	Paço, Ferreira e Leal	Incentivos (M=4,114) - Ter acesso a <i>check-ups</i> grátis (M=4,239) - Incentivos alternativos: oferta de produtos, coupons de desconto, vouchers, etc. (M=4,078) - Pagamento/ incentivos financeiros (M=4,024)	Psicossocial (M=3,668) - Sentimento especial de realização pessoal (M=3,606) - Dever civil (M=3,139) - Ajudar outras pessoas indiretamente (M=3,901) - Ato de voluntariado (M=3,772) - Gostar de participar neste género de projetos (M=3,601) - Benefício futuro com este estudo (M=3,987)
			Participação (M=4,307) - Sentir que contribuo para uma causa (M=4,300) - Sentir que contribuo para o avanço da ciência (M=4,311) - Sentir que contribuo para o desenvolvimento/melhoria de algo (M=4,292) - Ter acesso aos resultados (M=4,351) - Utilidade do produto (M=4,362) - Confidencialidade (M=4,257) - Aumento do conhecimento acerca da minha saúde (M=4,279)
			Recomendação (M=3,766) - Conhecer pessoas/amigos que participaram (M=3,668) - Ter sido aconselhado a participar por alguém conhecido (M=3,402) - Ter sido aconselhado a participar pelo médico/ profissional de saúde (M=4,126) - Contacto pessoal (com os responsáveis pela aplicação do teste) (M=3,794) - Aceitabilidade social do produto (M=3,839)
2013	Nappo, lafrate e Sanchez	Recompensa financeira para os voluntários em ensaios de Fase I (90%) Recompensa financeira para os voluntários em ensaios de Fase III (5%)	Produto (M=4,007) - Inovação do produto testado (M=4,158) - Relevância do produto (M=4,217) - Método de recolha de dados (M=3,646)
			Oportunidade terapêutica para participantes em ensaios de Fase I (0%) Oportunidade terapêutica para participantes em ensaios de Fase III (85%)
			Outros (Altruísmo, conhecimento, indicação médica, acesso a cuidados de saúde): Para os voluntários em ensaios de Fase I (10%) Para os voluntários em ensaios de Fase III (10%)

2008	Ferguson	Relevante para 35% dos voluntários Muito relevante para 45% dos voluntários	Motivações altruístas: - Desejo de ajudar outros (relevante para 51%, muito relevante para 32% dos voluntários)
			Motivações de saúde pessoal: - Saber mais sobre a sua saúde global/ <i>check-up</i> de saúde (relevante para 34%, muito relevante para 14% dos voluntários)
			Outras: - Curiosidade (relevante para 34%, muito relevante para 5% dos voluntários) - Ter algo para fazer (relevante para 18%, muito relevante para 2% dos voluntários) - Contacto social (relevante para 15%, muito relevante para 2% dos voluntários) - Fazer parte de uma equipa (relevante para 20%, muito relevante para 2%)
2007	Almeida, Azevedo e Nunes	- “5” (extrema importância) para 58,1%, “4” para 30,1% dos voluntários 8,8% participaria no ensaio sem remuneração financeira, 52,9% “talvez” participasse no ensaio sem remuneração financeira - <i>Check-up</i> de saúde grátis: “5” para 20,6%, “4” para 30,9% dos voluntários	Motivações altruístas: - Contribuir para o progresso da medicina (“5” para 19,1%, “4” para 27,9% dos voluntários)
			Motivações de saúde pessoal: - <i>Check-up</i> de saúde grátis: “5” para 20,6%, “4” para 30,9% dos voluntários
			Outras: - Curiosidade (“5” para 8,1%, “4” para 27,2% dos voluntários)
1993	Van Gerelden <i>et al.</i>	96% dos voluntários jovens, entre os 18 e os 30 anos, referiu participar devido à compensação financeira	- <i>Check-up</i> de saúde (75% dos voluntários que referiram esta motivação tinha mais de 60 anos de idade) - Beneficiar outras pessoas (83% dos voluntários que referiu esta motivação tinha mais de 61 anos de idade)

6.1.2 Recompensa financeira

Ao analisar os resultados, alguns autores revelaram que a remuneração financeira era a motivação mais reportada, e com maior peso na decisão de participar num ensaio (Paço, Ferreira e Leal, 2016; Nappo, Iafrate e Sanchez, 2013; Ferguson, 2008; Almeida *et al.*, 2007).

Czarny *et al.* (2011) realizaram entrevistas a indivíduos que já tivessem participado em EC como voluntários saudáveis. Os indivíduos foram questionados acerca de quanto consideravam ser uma recompensa financeira adequada para quatro EC hipotéticos. Para um EC com um novo medicamento experimental de dose única, a média do pagamento esperado foi de 456\$ (389,20€), com mínimo de 100\$ (85,35€) e máximo de 3,000\$ (2560,54€). No estudo de Gelderen *et al.* (1993), através da aplicação de questionários, observou-se que a maioria dos indivíduos que já tinha participado em EC como voluntário saudável considerou a compensação financeira razoável (81%). A maioria desses voluntários tinha participado em EC com quatro dias de duração, oito horas cada dia, com determinadas restrições, como dieta e parar de fumar. A compensação financeira foi de cerca de 600fl (272,27€), isto é, cerca de 150fl (68,07€) por dia. Bigorra and Baños (1990) referiram que em Espanha a recompensa financeira varia bastante com as características do EC. Um voluntário que participe num EC de um dia, sem procedimentos invasivos, pode receber uma média de 5000ptas (30,05€). Em EC associados a maior inconveniência, nomeadamente estudos de farmacocinética de um dia, que requer várias colheitas de sangue, podem receber entre 10 000ptas e 15 000ptas (60,10€ e 90,15€). A maioria dos voluntários saudáveis, tendo já participado em EC, considerou esses valores adequados (83,7%).

7. METODOLOGIA

O método utilizado nesta dissertação foi o caso de estudo. Segundo Webster (2009), caso de estudo é “uma análise intensiva de uma unidade individual (como uma pessoa ou comunidade), que salienta fatores de desenvolvimento relativamente ao ambiente.”⁹ (Flyvbjerg, 2011) Este “é baseado em investigação, inclui diferentes métodos e é baseado em evidência”¹⁰(Simons, 2008). O caso de estudo foca-se numa “unidade individual” e é definido pela seleção da unidade individual do estudo e determinação dos limites (“*boundaries*”) do mesmo. Este método confere detalhe e profundidade à unidade do estudo, podendo ser aplicado utilizando metodologia qualitativa, quantitativa ou mista (Flyvbjerg, 2011). Tem a vantagem de ser flexível relativamente à duração do estudo, sendo que pode ser aplicado em estudos que durem entre dias e anos (Leavy, 2014).

O método de caso de estudo foi o utilizado nesta dissertação pois permitiu gerar conhecimento em profundidade do tópico em estudo, e responder à **questão de investigação**: “Quais as motivações e perspetivas dos voluntários saudáveis em EC de fase I em Portugal?”. Assim, este método possibilitou obter a informação da forma mais adequada para responder aos objetivos propostos inicialmente. O caso de estudo foi Portugal, e a unidade de estudo foi uma amostra da população de jovens adultos que participou em EC de fase I como voluntário saudável nos últimos 5 anos. Utilizando este método, foi possível responder da melhor forma ao **objetivo geral**,

Perceber quais as motivações que levam um voluntário saudável a participar num Ensaio Clínico de fase I, numa amostra de jovens adultos.

e aos **objetivos específicos**,

Compreender a influência do número de participações de um indivíduo nas motivações para participar num EC de fase I como voluntário saudável;

Perceber os fatores facilitadores da participação de jovens adultos em EC de fase I;

Perceber a importância dos incentivos financeiros nas motivações para participar num EC de fase I como voluntário saudável.

Foi utilizada uma metodologia mista, com aplicação de metodologia qualitativa, baseada em entrevistas semiestruturadas; complementada com a utilização de metodologia

⁹ Traduzido pelo autor do original: An intensive analysis of an individual unit (as a person or community) stressing developmental factors in relation to environment (Webster, 2009 citado por Flyvbjerg, 2011, p.301).

¹⁰ Traduzido pelo autor do original: It is research-based, inclusive of different methods and is evidence-led (Simons, 2008, p.21).

quantitativa, com a aplicação de mini questionários, conduzidos pela investigadora. A metodologia mista, segundo Johnson, Onwuegbuzie e Turner (2007), é “o tipo de investigação no qual um investigador ou equipa de investigadores combina elementos das abordagens de investigação qualitativas e quantitativas (p.ex., uso de pontos de vista qualitativos e quantitativos, recolha de dados, análise, técnicas de inferência), com o propósito de extensão e profundidade da compreensão e corroboração.”¹¹ Neste caso, foi considerado que utilizar apenas metodologia qualitativa não era suficiente para responder aos objetivos propostos, como tal foram utilizados os dois métodos de forma a melhorar a qualidade da investigação qualitativa realizada, como sugere (Flick, 2007). Foi utilizada metodologia qualitativa uma vez que permite que nos centremos no contexto de cada indivíduo e na sua experiência subjetiva, neste caso a de ser voluntário saudável num EC de fase I. Para tal, foi necessário observar as explicações ou descrições dos indivíduos envolvidos no estudo (Barbour, 2014). A utilização desta metodologia permitiu saber qual a experiência dos indivíduos no primeiro EC de fase I em que participaram e particularmente quais as suas motivações para o fazer, de forma a não as colocar em categorias definidas *a priori*. Para complementar a metodologia qualitativa, foi também utilizada metodologia quantitativa, com a aplicação de mini questionários. Este método permitiu ter acesso aos dados demográficos dos indivíduos para futura discussão e comparação. Utilizando uma metodologia mista foi possível colocar a mesma questão na entrevista e no mini questionário, de forma a existir uma confirmação das respostas dadas nas duas situações.

Foi utilizado, ainda que de forma simples e breve, o método de triangulação, inserido na metodologia mista. A triangulação, segundo Flick (2014), significa usar várias perspetivas metodológicas ou teóricas numa determinada questão que é estudada. Esta técnica oferece várias formas de comparação num estudo, como por exemplo a comparação de uma entrevista com um questionário (Flick, 2007), que foi a forma utilizada nesta dissertação. A técnica de triangulação para confirmação é utilizada na fase de recolha de dados (Flick, 2014) e tem como objetivo demonstrar similaridade ou convergência de duas medidas de uma mesma construção teórica, permitindo aumentar a fiabilidade dos dados (Breitmayer, Ayres and Knafl, 1993).

¹¹ Traduzido pelo autor do original: Mixed methods research is the type of research in which a researcher or team of researchers combines elements of qualitative and quantitative research approaches (e.g., use of qualitative and quantitative viewpoints, data collection, analysis, inference techniques) for the broad purposes of breadth and depth of understanding and corroboration (Johnson, Onwuegbuzie and Turner, 2007, p. 123).

Neste caso, os indivíduos foram questionados usando ambas as metodologias, qualitativa e quantitativa, relativamente a duas questões, **em quantos ensaios clínicos participaram e em que datas,**

Entrevista: *Já participa em ensaios clínicos de fase I há muito tempo? Em quantos participou?*

Questionário: *Em quantos ensaios clínicos de fase I já participou? Diga, para cada um deles, em que ano é que decorreram.*

e qual o valor de recompensa financeira recebido na primeira participação num EC de fase I, como voluntário saudável,

Entrevista: *Que valor monetário – aproximado - lhe foi dado para compensação da sua participação?*

Questionário: *Em que intervalo de valores se encontra o pagamento que recebeu pela sua participação no primeiro ensaio em que participou?*

☐ 25€ - 75€

☐ 75€ - 150€

☐ 150€ – 300€

☐ 300€ – 500€

☐ >500€

Utilizando a triangulação para confirmação, foi possível verificar se as respostas foram iguais em ambas as situações, entrevista e questionário, nestas duas questões. Além disso, na questão referente ao valor da recompensa recebida na primeira participação num EC de fase I, se o indivíduo não respondesse na entrevista por algum motivo (p.ex. por considerar que a sua privacidade estivesse a ser invadida, ou por crer que a recompensa oferecida não fosse legalmente aceite), seria possível “moderar” a questão e obter o intervalo de valores no qual se inseriu essa recompensa, no mini questionário. Em ambas as questões, se o indivíduo, durante a entrevista, não se lembrasse do número de EC, das datas ou do valor da recompensa recebida, durante o preenchimento do mini questionário teria a possibilidade de voltar a pensar sobre essas temáticas.

7.1 Amostra

Segundo dados do Infarmed (2017), em maio estavam a decorrer 382 EC em Portugal, sendo a sua maioria de fase III, com a previsão de participação de cerca de 13 mil voluntários (embora o número real de participantes seja habitualmente inferior no final dos estudos). Relativamente aos EC de fase I, no ano de 2016 foram conduzidos 26, o maior número atingido desde sempre (Infarmed, 2017).

Dado que não foi possível ter acesso a uma base de dados com os indivíduos que participaram em EC de fase I nos últimos 3 anos, recorreu-se à amostragem por “bola de neve”. Segundo Flick (2007), este método consiste na referenciação, por parte de cada indivíduo, de outras pessoas que possam ser relevantes para o estudo. Este tipo de amostragem é vantajoso no caso de se querer estudar populações a que se terá maior dificuldade de acesso, e nesses casos, a referenciação é a melhor forma de obter uma amostra (Biernacki and Waldorf, 1981). Uma vantagem da amostragem por “bola de neve” é o facto do investigador poder ativamente e deliberadamente controlar o início, progresso e fim da amostra (Biernacki and Waldorf, 1981). Assim, foi seleccionada numa primeira fase uma amostra inicial de três pessoas com as características pretendidas, que, por sua vez, indicaram outras pessoas que também participaram em EC de fase I com as seguintes características:

- Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos e igual ou inferior a 30 anos que tenham participado em ensaios clínicos de fase I como voluntários saudáveis nos últimos 3 anos.

Segundo Ferguson (2008), quem participa maioritariamente em EC de fase I são pessoas desempregadas, reformadas e estudantes universitários (particularmente estudantes de medicina). Dá ainda o exemplo de um EC (TGN1412 *trial*), que especificava que os indivíduos deveriam ter entre 18 e 40 anos, sendo que participaram voluntários entre os 19 e os 34 anos. Almeida, Azevedo and Nunes (2007) referem ainda que, em Portugal, foi dada prioridade ao recrutamento de estudantes universitários que residam na área metropolitana onde o centro de ensaios se localiza, uma vez que a participação de indivíduos desempregados ou com um baixo grau de habilitações académicas pode ser considerada como exploração. Outros estudos empíricos acerca das motivações e experiências de voluntários saudáveis em EC de fase I também recrutaram indivíduos maioritariamente nesta faixa etária (Nappo, lafrate and Sanchez, 2013). Assim, a faixa etária da amostra foi seleccionada com base na informação destes estudos.

A amostra selecionada foi de 12 indivíduos e, apesar de este número ser inferior ao de estudos qualitativos semelhantes, nomeadamente os de Ferguson (2008) e Nappo, lafrate and Sanchez (2013), esta foi satisfatória para obter informação sobre as principais motivações dos indivíduos em participar em EC de fase I. Guest (2006), que estudou qual o número de entrevistas suficiente realizar numa investigação, descobriu que a maioria dos códigos colocados no guião final (92%) da sua análise foram identificados após as primeiras doze entrevistas realizadas num dos países em estudo. Isto é, em termos de variedade de temas referidos, muito poucos “escaparam” nas primeiras fases de análise. Este autor refere ainda que a prevalência dos códigos encontrados nas primeiras doze entrevistas se manteve ao longo da restante análise e a saturação, na sua maioria, ocorreu ao final de doze entrevistas. Resumindo, depois de doze entrevistas, temas novos surgiram raramente e progressivamente ao longo da continuação da análise (Guest, 2006). Verificou-se para este estudo que no final das doze entrevistas existia alguma repetição e que não surgia informação nova que possibilitasse desenvolver novas categorias ou acrescentar informação às já existentes (conceito referenciado pela literatura como tendo atingido a saturação) (Barbour, 2014; Ondrusek, 2010). Por este motivo, o recrutamento terminou nos 12 indivíduos (n=12), tendo conseguido uma amostra equilibrada relativamente ao género, com 6 homens e 6 mulheres.

O facto de os indivíduos terem sido recrutados independentemente de uma clínica ou centro de EC de fase I teve algumas vantagens. Deste modo, não houve restrições a nível de dias e horas de realização das entrevistas, impostas por um centro de EC; nem existiu a preocupação de o centro permitir ou não acesso à sua lista de participantes.

Relativamente à escolha de há quanto tempo tinham participado no primeiro EC de fase I, esta foi feita de forma a reduzir o risco de viés de memória. Este critério foi aplicado com base na literatura. Gelderen *et al.* (1993), no estudo empírico que realizaram acerca das motivações e perceções dos participantes em ensaios, incluíram indivíduos que tivessem participado em estudos até três anos antes. Outros autores, que realizaram também estudos empíricos acerca das motivações dos voluntários em EC de fase I para participar, incluíram indivíduos que tivessem participado em EC até dois anos antes (Nappo, lafrate and Sanchez, 2013). No seu estudo empírico, Almeida, Azevedo and Nunes (2007) incluíram indivíduos que tivessem participado em EC de fase 1 até cerca de um ano antes. Com base na observação deste critério na literatura, foi escolhido o intervalo de tempo até há 3 anos.

7.2 Aplicação da entrevista e mini questionário

Flick (2007) considera que “O objetivo da entrevista em investigação é (maioritariamente) a experiência individual do participante, que é vista como relevante para a compreensão da experiência de pessoas numa situação semelhante”¹². Segundo Kvale and Brinkmann (2008), a mesma tem “o objetivo de obter descrições do mundo da vida do entrevistado de forma a interpretar o significado do fenómeno descrito”¹³ e Brinkmann (2014) afirma mesmo que esta definição se refere tendencialmente à entrevista semiestruturada. Brinkmann (2014) refere que a entrevista semiestruturada provavelmente é a forma de entrevista mais difundida na área das ciências sociais e humanas. Comparativamente às entrevistas estruturadas, as entrevistas semiestruturadas permitem maior margem de manobra para seguir perspetivas importantes para o entrevistado, e assim utiliza de forma melhor o potencial para produção de conhecimento através do diálogo (Brinkmann, 2014). Comparada com entrevistas não estruturadas, nas entrevistas semiestruturadas o entrevistador tem maior opinião quanto a centrar a entrevista em questões que acha importantes para o objetivo da investigação (Brinkmann, 2014). A técnica de entrevista semiestruturada foi utilizada nesta dissertação, uma vez que possibilitou à investigadora/entrevistadora seguir as perspetivas que os indivíduos considerassem importantes na sua experiência como voluntários saudáveis; e por outro lado manter o diálogo centrado nos objetivos da investigação, de forma a perceber as motivações dos voluntários saudáveis para participar num EC de fase I.

As entrevistas foram realizadas presencialmente no período entre o mês de abril e julho de 2017. Foram realizadas 5 entrevistas nas instalações da universidade onde estuda o participante, 6 na residência do participante e 1 no local de trabalho do participante. Foi dada uma explicação oralmente aos indivíduos antes de iniciar a entrevista (anexo 2), após a qual foi dado algum tempo para que pudessem ler o Consentimento Informado. Todos os indivíduos aceitaram participar, e foi-lhes pedido que assinassem o Consentimento Informado. Este encontra-se também em anexo (anexo 3). A entrevista tinha uma previsão de duração de cerca de 10 minutos, e foi gravada, com a permissão dos indivíduos.

¹² Traduzido pelo autor do original: The focus of interview research is (mostly) the individual experience of the participant, which is seen as relevant for understanding the experience of people in a similar situation (Flick, 2007, p.79).

¹³ Traduzido pelo autor do original: It is defined as an interview with the purpose of obtaining descriptions of the life world of the interviewee in order to interpret the meaning of the described phenomena” (Kvale and Brinkmann, 2008, p.3).

A entrevista foi iniciada com uma pergunta geral:

“Agora gostaria de me focar na sua experiência no primeiro ensaio clínico de fase I no qual participou. Qual foi a sua primeira experiência num ensaio clínico de fase I?”

Desta forma, os indivíduos puderam abordar as temáticas que desejassem, e permitiu conhecer algumas ideias e perspectivas iniciais dadas pelos voluntários. Foi também utilizado um guião para a entrevista, com os tópicos que se pretendia estudar, e algumas “questões-guia”, caso os indivíduos não respondessem inicialmente ao tópico questionado. Este guião teve ligeiras alterações no decorrer das entrevistas, para que determinadas questões não se tornassem repetitivas. O guião da entrevista encontra-se em anexo (anexo 4) e foi elaborado com os seguintes cuidados:

- Obter informação acerca da primeira experiência num ensaio clínico de fase I de cada participante como voluntário saudável;
- Apresentar uma linguagem simples e clara, para reduzir limitações de compreensão dos participantes;
- Ser confidencial, para que o estudo fosse válido, assim como as respostas dos participantes;
- Não ter muitas questões, para que não se tornasse uma entrevista longa.

As entrevistas foram gravadas, com autorização prévia dos indivíduos, utilizando um gravador de voz cedido pela Escola Nacional de Saúde Pública para o efeito, e foram seguidamente transcritas. O guião da entrevista foi desenhado com 4 tópicos de questões, que foram os seguintes: primeira experiência com EC de fase I; motivações da participação no primeiro EC de fase I; recompensa financeira pela participação e custos de participação. As questões relativas à primeira experiência e motivações para participar no primeiro EC de fase I foram colocadas segundo a literatura revista sobre o tema, nomeadamente dos estudos de Almeida, Azevedo and Nunes (2007); Ferguson (2008); Friedman *et al.* (2015); Nappo, Iafrate and Sanchez (2013) e Paço, Ferreira and Leal (2016). As questões acerca da recompensa financeira pela participação foram também retiradas da literatura, nomeadamente após rever os estudos de Bentley and Thacker (2004) e Czarny *et al.* (2011). Finalmente, para as questões acerca dos custos de participação para o indivíduo, apesar de não terem sido encontradas questões semelhantes na literatura, estas foram inspiradas nos estudos de Almeida (2008) e de Frank (2004).

A transcrição realizada teve em conta três componentes, tal como sugerem Kowal and O'Connel (2014): a componente verbal (palavras faladas), a componente prosódica (a

forma como as palavras são faladas) e a componente paralinguística (o comportamento vocal não verbal que acompanha as palavras). Estas são as três componentes mais frequentemente incluídas na transcrição e na análise qualitativa de discurso falado (Kowal and O'Connel, 2014).

Após a entrevista foi aplicado um mini questionário que se encontra em anexo (anexo 5) com os seguintes grupos de questões: questões sociodemográficas (idade, género, habilitações literárias, estado civil, se vive sozinho ou não); questões económicas (situação profissional; recompensa financeira recebida no primeiro EC); questões acerca da participação em EC (número de EC em que participou e ano de participação).

Após a transcrição, foi utilizado o *software* MAXQDA 12 para analisar os dados, uma vez que esta é uma ferramenta utilizada em métodos de investigação qualitativos e mistos, nomeadamente para análise de conteúdo, adequada para várias áreas de investigação. Com o uso deste *software*, foi possível uma melhor organização, avaliação e interpretação dos dados (Freitas, 2013). Mayring (2000) define análise de conteúdo como “um conjunto de técnicas para análise sistemática de texto”¹⁴. O objeto de análise (qualitativa) de conteúdo podem ser várias formas de comunicação gravada, como por exemplo transcrições de entrevistas (Mayring, 2000). Na análise de conteúdo, os aspetos a ser interpretados no texto (de acordo com as componentes a ser analisadas), seguindo as questões de investigação, são colocados em categorias e subcategorias denominadas códigos. Estes códigos são depois cuidadosamente fundados e revistos durante o processo de análise (*feedback loops*) (Barbour, 2014; Mayring, 2000). A codificação, segundo Seale (1999) é uma tentativa de atribuir significado e construir uma determinada visão do mundo que exclui outros pontos de vista possíveis (Barbour, 2014). Durante a análise de conteúdo é necessário comparar resultados com outros estudos para verificar se existe confiabilidade nos resultados (Mayring, 2000). A análise de conteúdo das entrevistas foi realizada como sugere Barbour (2014). Primeiramente, foi construída uma grelha de códigos provisória (códigos “*a priori*”). Nesta grelha foram incluídas as categorias mais evidentes quando se analisou uma primeira vez os dados recolhidos nas entrevistas. Com a continuação da sua análise, estes códigos foram sofrendo várias revisões e comparações, até existir uma grelha final. Em anexo (anexos 6 e 7) encontram-se as grelhas de códigos inicial e final. Esta grelha de códigos foi baseada nas categorias encontradas na literatura acerca da temática. Os códigos relativos à primeira experiência e motivações para participar no primeiro EC de fase I, foram gerados após leitura dos estudos de Almeida, Azevedo and Nunes (2007);

¹⁴ Traduzido pelo autor do original: a bundle of techniques for systematic text analysis (Mayring, 2000, p. 1)

Ferguson (2008); Friedman *et al.* (2015); Nappo, lafrate and Sanchez (2013) e Paço, Ferreira and Leal (2016). Os códigos acerca da recompensa financeira pela participação foram baseados nos estudos de Bentley and Thacker (2004) e Czarny *et al.* (2011). Finalmente, fez-se a interpretação dos dados analisados de forma a produzir resultados confiáveis.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, em abril de 2017 (anexo 8).

8. RESULTADOS

8.1 Mini questionário

8.1.1 Caracterização sociodemográfica

A tabela 5 apresenta os dados demográficos dos indivíduos da amostra. No caso de algumas questões, estas foram colocadas também na entrevista, para que pudesse haver uma confirmação das respostas e uma maior fiabilidade dos dados.

Tabela 5. Dados demográficos (N = 12)

	HOMENS (N=6)	MULHERES (N=6)	TOTAL (N=12)
IDADE			
Média	26,17 ± 2,23	22,5 ± 1,38	24,3 ± 2,61
SITUAÇÃO PROFISSIONAL¹⁵			
Estudante	5	5	10
Desempregado	0	0	0
Empregado	3	1	4
Trabalha em casa	0	0	0
HABILITAÇÕES ACADÉMICAS			
S/ nível de escolaridade	0	0	0
Básico - 1º, 2º ou 3º ciclo	0	0	0
Secundário e pós secundário	1	1	2
Ensino superior	5	5	10
ESTADO CIVIL			
Solteira/o	6	6	12
Casada/o	0	0	0
Divorciada/o	0	0	0
Viúva/o	0	0	0
VIVE SOZINHO			
Sim	1	0	1
Não	5	6	11
ÁREA DE FORMAÇÃO¹⁶			
SAÚDE	1	1	2
CIÊNCIAS DA SAÚDE	0	3	3
OUTROS	1	0	1
NÃO REFERE	4	2	6

¹⁵ A soma total desta categoria é 14, uma vez que dois dos indivíduos são trabalhadores-estudantes.

¹⁶ A área de formação não foi questionada em nenhum dos métodos, entrevista ou questionário. 6 indivíduos referiram a sua área de formação na entrevista

Dos doze indivíduos entrevistados, 6 eram do sexo masculino e 6 do sexo feminino. A maioria dos participantes era estudante, solteiro e não vivia sozinho. Três dos doze indivíduos referiram ter nacionalidade brasileira.

8.1.2 Número de participações em EC de fase I e recompensa financeira recebida

A tabela 6 indica o número de ensaios em os indivíduos participaram e a recompensa financeira recebida aquando da primeira participação num EC de fase I como voluntários saudáveis.

Tabela 6. Número de participações e intervalo de valores onde se encontra a recompensa financeira recebida no primeiro EC de Fase I (N=10)

	HOMENS (N=6)	MULHERES (N=6)	TOTAL (N=12)
Nº DE PARTICIPAÇÕES EM EC DE FASE I			
1	2	4	6
2	3	1	4
3	0	1	1
4	0	0	0
5	1	0	1
DATA DA 1ª PARTICIPAÇÃO NUM EC DE FASE I¹⁷			
2014	1	2	3
2015	0	1	1
2016	5	2	7
2017	0	1	1
INTERVALO DE VALORES DA RECOMPENSA RECEBIDA			
25€ - 75€	0	0	0
75€ - 150€	0	0	0
150€ – 300€	0	2	2
300€ – 500€	5	4	9
>500€	1	0	1

¹⁷ Os dados são relativos às respostas ao questionário. As respostas dadas na entrevista foram semelhantes, à exceção de um indivíduo que respondeu no mini questionário que o seu primeiro EC de fase I foi em 2014, e em 2015 na entrevista.

Relativamente ao número de ensaios clínicos em que cada indivíduo participou, a maioria participou em apenas um ensaio de fase I como voluntário saudável. Durante a entrevista foi também questionado qual o número de vezes que cada indivíduo participou num EC de fase I. As respostas foram iguais às obtidas no mini questionário (confirmação).

8.2 Entrevista

Os indivíduos foram questionados acerca de qual foi a duração do primeiro EC de fase I em que participaram. A maioria dos indivíduos, dez em doze, participou num EC com dois períodos de internamento, de cerca de três dias e duas noites. O intervalo entre esses dois períodos foi maioritariamente de duas semanas, durante as quais os participantes foram para casa e mantiveram a sua rotina habitual. O primeiro EC de fase I em que dois dos indivíduos participaram teve também dois períodos de internamento, de cerca de dois dias e uma noite no centro de EC, um deles com uma e outro com duas semanas de intervalo. Foi questionado se, durante os períodos de internamento, os participantes tiveram ou não possibilidade de sair do centro de EC. Todos os indivíduos responderam que não puderam sair durante os dias em que estavam internados.

Todos os indivíduos responderam ter falado sobre a sua participação no primeiro EC de fase I com outras pessoas. No entanto, um indivíduo de nacionalidade brasileira omitiu a sua participação à família.

“I: E falaste com outras pessoas sobre a tua motivação ou sobre receios que pudesses ter?”

E: Falei na altura com o meu, o meu colega que me, que me disse, discuti um bocado com ele a segurança desse tipo de coisas, que era a primeira vez também que estava a ouvir falar tão proximamente disso, uma pessoa ouve falar que existem ensaios clínicos mas nun nunca ninguém veio dizer “olha, participa num ensaio clínico”, é uma coisa que está ali” (Entrevista 9)

A maioria dos indivíduos entrevistados, no primeiro EC de fase I em que participaram, recebeu entre 300€ e 500€ de recompensa. Quando, durante a entrevista, foi questionado qual o valor recebido como recompensa pela participação no primeiro EC de fase I como voluntários saudáveis, dois indivíduos receberam cerca de 250€, num EC com duração de cerca de dois dias e uma noite, com dois períodos de internamento. Os restantes indivíduos participaram num EC com cerca de três dias e duas noites de internamento, também com dois períodos. Dois destes indivíduos receberam cerca de

300€, um indivíduo recebeu cerca de 350€, dois indivíduos receberam cerca de 400€ de recompensa, quatro indivíduos receberam cerca de 450€ e um indivíduo recebeu cerca de 500€ no primeiro EC de fase I.

8.2.1 Experiência dos indivíduos no primeiro EC de fase I em que participaram como voluntários saudáveis

No início da entrevista foi questionado de forma aberta aos indivíduos como foi a sua primeira experiência num EC de fase I. A maioria classificou a experiência de participação como positiva ou negativa. Seguidamente, foi questionado se participavam em EC há muito tempo e em quantos participaram ao todo (tabela 7). A maioria respondeu ter tido uma experiência positiva, neste caso, dez em doze indivíduos.

Foram especificados alguns dos aspetos que tornaram a experiência de participação positiva. Foi referido por cinco indivíduos o tratamento por parte da equipa colaboradora do EC como um aspeto positivo da sua experiência de participação, sendo que um deles, de nacionalidade brasileira, salientou a alimentação fornecida como parte deste tratamento. Cinco indivíduos consideraram as condições dadas durante o regime de internamento, um indivíduo mencionou a ausência de complicações durante a sua participação no EC, três indivíduos, com formação na área da saúde e ciências da saúde, referiram a aquisição de novos conhecimentos, três indivíduos mencionaram o conhecimento de novas pessoas durante o EC e um indivíduo referiu a curta duração do EC como aspetos positivos da sua participação no 1º EC.

Existiram também alguns aspetos negativos abordados pelos indivíduos, relativos à sua participação no 1º EC. A alimentação foi referida por dois indivíduos, o facto de o internamento ser um período de tempo entediante foi apontado por dois indivíduos, o facto de ser picado várias vezes com agulha durante o EC foi mencionado por um indivíduo e a necessidade de acordar cedo para participar no EC foi referida por um indivíduo. No entanto estes aspetos não levaram a que nenhum indivíduo considerasse o 1º EC como uma experiência negativa.

Os indivíduos foram questionados sobre como tiveram conhecimento do primeiro EC de fase I no qual participaram. Onze dos doze indivíduos responderam ter sido através de terceiros, que os informaram da existência de EC onde participavam voluntários saudáveis (método *word-of-mouth*). Destes, dois indivíduos tiveram conhecimento de EC por um colaborador numa equipa que trabalha em EC. Um dos indivíduos de nacionalidade brasileira, que soube da possibilidade de participação no EC através do

método *word-of-mouth*, mostra que o processo de recrutamento poderá funcionar por redes, entre pessoas com dificuldades financeiras de uma mesma comunidade.

“E: Foi um grupoo... Porque é assim, tem alguns grupos de brasileiros no Facebook e Whatsapp, e nesses grupos às vezes temmm algumas alguém que fica que fala alguma alguma forma de ganhar algum dinheiro extra ou alguma coisa do tipo e alguém sugeriu uma vez num grupo que eu estava, que era um grupo da universidade. E que era só era só de brasileiros? Era só de brasileiros é tipo, é um grupo em que as pessoas vêm, que geralmente vêm as pessoas sem família, vêm sozinhas então para se integrar um com os outros formam os grupos do Whatsapp paraaa paraaa enfim para interagir (?) com coisas...”

I: [interrompe em tom baixo] Hm hm.

E: ...para sair e não sei quê, para fortalecer comunidade vamos dizer assim.

I: Hm hm.

E: E aí nesse grupo alguém alguma vez falou “Ah! Temmm, estou sabendo de alguma coisaaa que precisa mandar um e-mail para esse lugar só que é para experiência e não sei o quê.”” (Entrevista 6)

Somente um indivíduo soube do primeiro EC no qual participou através de *flyers* (panfletos), distribuídos perto do local onde estudava.

Dos doze indivíduos, nove inscreveram-se no *site*/base de dados da empresa que realiza EC de fase I após saberem da existência da possibilidade de participação nos EC. Após essa inscrição obtiveram resposta da empresa de EC. Um indivíduo contactou a empresa por *e-mail*, tendo depois um retorno por via telefónica por parte da mesma. Apenas um indivíduo contactou a empresa pela primeira vez por via telefónica, e um indivíduo dirigiu-se pessoalmente à clínica de EC.

8.2.2 Motivações para participar em EC de Fase I

Durante a entrevista, foi perguntado aos participantes quais as motivações que os levaram a ser voluntários no primeiro EC de Fase I que tenham realizado.

A tabela 8 apresenta as motivações para participar num EC de fase I, por ordem de frequência, referidas pelos indivíduos durante a entrevista.

Tabela 8: Motivações para participar num EC de fase I (N=12)

MOTIVAÇÕES DOS PARTICIPANTES	Recompensa financeira
	Motivações altruístas
	Curiosidade
	Motivações de saúde pessoal

Quando questionados acerca das motivações que levaram os indivíduos a participar no primeiro EC de fase I, a resposta mais comum foi a atribuição de uma recompensa financeira pela participação, referida por todos os entrevistados.

I: Ah então consideras o argumento financeiro um motivo importante para para participares?

E: Sim [ri levemente], sou sincero obviamente que é o principal ahh, não necessitam propriamente eles eles geralmente têm sempre voluntários suficientes não... pronto eles estão sempre a pedir para nós se conhecemos pessoas para tentar reencaminhá-los para lá mas não penso que não que não está a haver qualquer tipo de problemas em que estes ensaios clínicos sejam... efetuados por isso obviamente eles não precisam de mim [ri levemente]"
(Entrevista 4)

Alguns dos indivíduos eram estudantes universitários, e referiram a recompensa financeira como uma ajuda no pagamento das despesas com os estudos. Para um indivíduo, de nacionalidade brasileira, a recompensa financeira foi tida como um ganho monetário extra (motivação secundária) na participação no seu segundo EC. Outro indivíduo de nacionalidade brasileira refere também que não existem bolsas para cursos de mestrado em Portugal, o que o levou a participar no EC.

"E: No segundo ensaio ahm teve a questão do dinheiro mas teve mais como extra na altura já não precisava, já tinha conseguido um trabalho um part-time também então estava bem"(Entrevista 5)

E: (...) na segunda foi mais uma questão de "não, está bom vamos ter um dinheiro extra também ee ver como vai ser"" (Entrevista 5)

"E: Eee aí os brasileiros, grande parte dos que eu conversei, queriam pegar dinheiro para, viajar. Para conhecer, aproveitar que estavam na Europa e conhecer outros pontos também.

I: Hm hm.

E: Porque no Brasil tinha um sistema de bolsas, tinha uns convénios.

I: Hm hm.

E: Só que era para as coisas básicas então para, para alimentação, moradia, essas coisas, não para viajar a Europa, para beber na Adega Leonor, esses bares, não aí não.

I: Claro [sorri].

E: Então tipo, aí depende muito da motivação de cada um. (...) Mas era uma coisa que é que eu achava interessante, que eles [estudantes de ERASMUS] queriam pegar para viajar para aproveitarem (?) que estavam na Europa. (...) No meu caso era mais porque, como eu estou morando aqui não é, já faz dois anos que eu moro aqui, então... não era mais para passear. Era mais para, continuar mantendo terminar o mestrado,

I: Hm hm.

E: e aí ficar tranquilinho. Que acho que depois eu consigo viajar, já consegui viajar, sem isso, consigo viajar depois sem isso também. [sorri] ” (Entrevista 6)

Relativamente ao valor da recompensa recebido no primeiro EC de fase I, a maioria dos participantes considerou que foi adequado. Apenas um indivíduo considerou o valor da recompensa financeira como inferior ao que deveria ter recebido.

Os indivíduos foram questionados sobre qual o valor mínimo de recompensa que receberiam para participar novamente num EC de fase I. Estes responderam que a recompensa recebida iria depender de vários fatores: tempo, risco, deslocações, condições no internamento e mudança na rotina.

Dos indivíduos entrevistados, seis consideraram o tempo necessário despendido e quatro indivíduos referiram o risco associado à participação como determinantes do valor mínimo a receber. Alguns indivíduos consideraram que se o risco de participação fosse elevado, mesmo que a recompensa fosse também elevada, não participariam.

“E: Não, isso podem até me pagar muito mas se eu vir que tem risco depende do medicamento para o que for eu não tomo não. Tipo, tem de ser algo também que eu veja que, realmente que é meio tranquilo que eu veja que não vai me dar... que os efeitos colaterais também são tranquilos” (Entrevista 10)

Dois indivíduos mencionaram o medicamento administrado, as deslocações foram referidas por três indivíduos, sendo que um destes dois indivíduos referiu o facto de ter de fazer refeições fora de casa para participar no EC e três indivíduos consideraram as condições durante o período de internamento como um dos fatores de que a recompensa financeira depende.

“E: No caso enquanto estamos deitados podemos estar a fazer desde ler estudar ver séries mil e uma coisas portanto... ainda conseguimos rentabilizar o tempo duas vezes que é estamos a ganhar dinheiro e a fazer outras coisas que também precisamos de estar a fazer...”

I: Pois.

E: Portanto é o dois em um. Ou o três em um. [ri levemente] (Entrevista 11)

Um indivíduo considerou a mudança na sua rotina como fator de que depende a recompensa recebida pela sua participação.

Sete dos doze indivíduos responderam que, tendo em conta os fatores acima referidos, a recompensa mínima que estariam dispostos a receber situava-se entre os 250€ e os 700€ para um ensaio com dois períodos de internamento, de cerca de um fim-de-semana cada período, incluindo as consultas de *follow-up*. Os valores mencionados foram, por ordem crescente: 250€, 300€, 400€, 450€, 550€, 600€ e 700€. Dos indivíduos que atribuíram um valor de recompensa mínimo por EC, os que participaram em mais do que um EC não aceitariam uma recompensa de menos de 450€.

Apesar da recompensa financeira ter sido a motivação principal, existiram outras motivações que levaram os indivíduos a participar no seu 1º EC.

Três indivíduos, dois deles de nacionalidade brasileira, referiram a saúde pessoal, nomeadamente o acesso a exames médicos, como motivação para participar no primeiro EC de fase I, sendo que um deles mencionou a possibilidade de tratamento de uma condição desconhecida como motivação e um indivíduo referiu o facto de poder vir a necessitar do tratamento no futuro, e o centro de EC ser um local seguro para o testar. Dois indivíduos referiram motivações altruístas, nomeadamente o desejo de ajudar os outros ou de contribuir para avanços na medicina e dois indivíduos apontaram a curiosidade como motivação.

Dos seis indivíduos que participaram em mais do que um ensaio, quatro responderam ter tido a mesma motivação para entrar nos ensaios seguintes que no primeiro EC. Apenas um indivíduo mencionou motivações diferentes nos ensaios seguintes em que participou, relativamente ao primeiro EC. Este considerou a recompensa financeira como uma motivação secundária, e a insistência por parte da empresa de EC e a falta de voluntários disponíveis como motivações para participar novamente.

“I: Ahm, e a tua motivação foi a mesma em todos os ensaios deste tipo em que participaste?”

E: Ahhm... No segundo ensaio ahm teve a questão do dinheiro mas teve mais como extra na altura já não precisava, já tinha conseguido um trabalho um part-time também então estava bem, eee e eu tive uma certa insistência da clínica para que eu pudesse participar. Então como eles estavam um pouco sem, sem participantes, sem voluntários disponíveis para fazer então tentaram, “está tudo bem eu tenho esse tempo livre vamos lá”. Então foi uma certaa foi um um convite um pouco insistente “então tudo bem, vamos lá” foi mais ou menos isso.” (Entrevista 5)

8.2.3 Fatores facilitadores para participar em EC de Fase I

Além das motivações, foram também encontrados fatores facilitadores da participação, nomeadamente o baixo risco, ter tempo livre, a participação prévia de conhecidos como voluntários saudáveis, a curta duração do EC e a facilidade na burocracia associada à recompensa financeira.

Oito dos doze indivíduos referiram o baixo risco da toma do medicamento como fator facilitador da participação. Todos os indivíduos que participaram em dois ou em três EC consideraram o baixo risco como fator facilitador para participar no 1º EC, ao contrário do único indivíduo que participou em cinco EC, que não referiu este aspeto. Dos cinco indivíduos com formação na área da saúde, quatro referiram o baixo risco como fator facilitador da participação.

“E: (...) Depois também, na primeira vez, fiquei mais descansada porque... prontos eu sou estudante de medicina sabia o que é que estava a tomar, sabia que aquilo era uma “substância ativa X” qualquer se calhar, eu tomei “substância ativa X” no primeiro ensaio. Qualquer, não é assim um medicamento que digamos assim é muito... quero dizer todos os seus todos os medicamentos têm os seus efeitos laterais, mas se calhar qualquer médico numa situação em que veja que uma pessoa está mais num estado “de uma condição de saúde Y” ou desconfie (?) dá-lhe uma “substância ativa X” e com relativa segurança, não há problema nenhum. Portanto deixou-me mais descansada na altura ser um medicamento desses.” (Entrevista 9)

Um dos indivíduos referiu que, apesar da toma do medicamento poder ter um risco associado, comparativamente a outros medicamentos este era mais baixo. Dos doze indivíduos entrevistados, três referiram o tempo livre de que dispunham para o EC, dois deles sendo estudantes sem emprego. Dois indivíduos consideraram a participação prévia de conhecidos como fator facilitador para participar no primeiro EC de fase I e um indivíduo referiu a curta duração do primeiro EC de fase I como fator facilitador. Um

indivíduo, de nacionalidade brasileira, refere ainda a questão da facilidade em termos burocráticos no pagamento da recompensa financeira. Apenas o indivíduo que participou em cinco EC mencionou as boas condições oferecidas durante o regime de internamento como fator facilitador da participação.

8.2.4 Custos de participação

Foi questionado aos indivíduos o que deixaram de fazer para participar no seu 1º EC. Foi referido pela maioria que, para poderem participar, era obrigatório seguirem determinadas restrições. Estas restrições incluíam a impossibilidade de ingerir determinados alimentos, referido por cinco indivíduos; a impossibilidade de praticar exercício físico, referido por três indivíduos; a impossibilidade tomar medicamentos, referido por três indivíduos e a impossibilidade de fumar, referido por dois indivíduos. Estas restrições eram impostas para um intervalo de tempo determinado, antes e durante a participação no EC.

Além das restrições impostas, quatro indivíduos renunciaram a oportunidades de lazer, dois indivíduos faltaram a aulas escolares, dois indivíduos faltaram ao emprego, tirando dias de férias para participar no EC, e um indivíduo faltou a atividades de voluntariado social, parte da sua rotina habitual.

9. DISCUSSÃO

Características sociodemográficas dos indivíduos

A seleção de uma faixa etária restrita para o estudo, entre 18 e 30 anos, permitiu um maior aprofundamento das motivações e experiências em EC dos indivíduos com estas idades. A média de idade dos indivíduos foi de 24,3 anos, sendo que a média de idades dos homens foi superior à das mulheres. Gelderen *et al.* (1993), apesar de não atribuir limite superior de idade no seu estudo com voluntários saudáveis, observou que a maioria dos indivíduos eram jovens, e atribui esse facto aos estudantes serem um grupo fácil de recrutar e provavelmente saudável. Nappo, lafrate and Sanchez (2013) repararam que o intervalo de idades com maior número de indivíduos foi entre 21 e 30 anos (47,5%). Também Almeida, Azevedo and Nunes (2007), no seu estudo em Portugal, observaram que o intervalo de idades dos voluntários saudáveis participantes em EC de fase I foi entre 18 e 45 anos e média de $26,9 \pm 5.5$. Estes autores referem ainda que foi dada prioridade ao recrutamento de estudantes universitários que residam na área metropolitana onde o centro de ensaios se localiza. Deste modo, é possível afirmar que o intervalo de idades selecionado para este estudo é onde se encontra a maioria dos voluntários saudáveis que participam em EC de fase I em Portugal.

A maioria dos indivíduos era estudante, o que também corrobora os estudos de alguns autores (Almeida, Azevedo and Nunes, 2007; Ferguson, 2008; Gelderen *et al.*, 1993), que mostraram que a maioria dos participantes em EC de fase I são estudantes universitários, uma vez que à partida terão maior disponibilidade de tempo (Ferguson, 2008). Como acima referido, em Portugal é dada prioridade de participação a estudantes universitários residentes perto do centro de ensaios, uma vez que a participação de indivíduos desempregados ou com um baixo grau de habilitações académicas pode ser considerada como exploração (Almeida, Azevedo and Nunes, 2007). Recrutando maioritariamente indivíduos com um grau elevado de escolaridade poderá assegurar uma melhor compreensão do consentimento informado e uma menor suscetibilidade de aceitar situações com um risco elevado (Almeida, Azevedo and Nunes, 2007). As outras duas categorias incluem trabalhadores não qualificados com baixos salários e “*guinea pigs*” (cobaias) profissionais, que participam como forma de manter um estilo de vida marginal. Dos dez indivíduos que eram estudantes, cinco eram estudantes da área da saúde. Segundo Ferguson (2008), é frequente que alunos de medicina participem como voluntários saudáveis em EC de fase I.

Recrutamento de voluntários saudáveis

A maioria, onze em doze indivíduos, soube da existência do 1º EC de fase I no qual participou através de outra pessoa que lhe transmitiu essa informação. De acordo com alguns autores (Almeida, Azevedo and Nunes, 2007; Ferguson, 2008), a forma mais comum de recrutamento de voluntários saudáveis é através do método *word-of-mouth* (boca-a-boca), nomeadamente através de pessoas que já tenham participado em EC de fase I. Somente um indivíduo soube da possibilidade de participar num EC de fase I como voluntário saudável através de *flyers* (panfletos). Deste modo verifica-se que, tal como concluiu Almeida, Azevedo and Nunes (2007), cujo estudo mostrou que apenas 7,4% dos indivíduos souberam da possibilidade de participação no EC através deste método, este método é pouco eficaz para o recrutamento de voluntários saudáveis. Ainda segundo Almeida, Azevedo and Nunes (2007), não é permitido publicitar em massa a possibilidade de participação num EC de fase I em Portugal, uma vez que a percepção pública acerca de EC de fase I é tradicionalmente negativa, o que reforça a utilização do método *word-of-mouth* para o recrutamento de participantes, e o torna o mais eficiente.

Três indivíduos eram de nacionalidade brasileira, e um deles referiu ter sido recrutado através de um grupo numa rede social na *internet*. Tal pode indicar que o processo de recrutamento poderá ser feito através de redes, entre indivíduos com dificuldades financeiras de uma mesma comunidade. O mesmo indivíduo mencionou que, apesar de necessitar de dinheiro para pagar as propinas da universidade, outros brasileiros participavam como voluntários saudáveis em EC para poder ter dinheiro extra para poderem viajar, uma vez que, sendo estudantes a realizar intercâmbio, tinham bolsas para cobrir as necessidades de estudar no estrangeiro. Apesar de não ter sido encontrada literatura referente à participação de comunidades de estudantes no estrangeiro como voluntários saudáveis, o estudo de Sankaré *et al.* (2015) teve o objetivo de perceber as melhores formas de recrutamento de comunidades de minorias para estudos de investigação em saúde. Os autores descobriram que, sem ser necessária compensação ou treino formal, os participantes do estudo promoveram o mesmo a outros membros das suas comunidades, nomeadamente a amigos, colegas e familiares. Durante esse estudo, foi questionado aos indivíduos qual o método que mais os influenciou a contactar o centro de estudos para saber mais informações, e a maioria (39,8%) referiu ter sido a referência por parte de um participante. No entanto, a referência por agências comunitárias (p.ex. igrejas, escolas) mostrou ser o método com maior taxa de participação (88,7%), logo seguido pela referência por parte de um participante (80,4%). A utilização de promoção do estudo através de marketing

demonstrou ser o método menos eficaz. Estes resultados vão de encontro ao referido pelos participantes brasileiros entrevistados para este trabalho, que souberam da existência dos EC por colegas e amigos de uma mesma comunidade.

Outras hipóteses, meramente especulativas, acerca da participação de estrangeiros como voluntários saudáveis, poderão ser a existência de menor pressão familiar para não participar. Assim, se um jovem português quisesse participar, a família poderá mostrar determinados receios e tentar desencorajar a sua participação. Quanto aos participantes estrangeiros, e como referiu um dos indivíduos entrevistados, tendo a sua família longe, esta poderá não saber que o indivíduo participou, não podendo desencorajá-lo. Poderá ainda haver maior interesse por parte das empresas no recrutamento destes indivíduos, uma vez que se ocorrer algum problema durante a realização do EC haverá menor risco de repercussões mediáticas ou jurídicas, porque os imigrantes estão sozinhos, com menor capacidade de se defender.

Experiência dos voluntários saudáveis

A maioria dos indivíduos considerou que a sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável foi uma experiência positiva. Além das razões referidas para considerarem a experiência positiva, nomeadamente o tratamento recebido pela equipa envolvida na realização do EC, a ausência de complicações durante a sua participação no EC, a aquisição de novos conhecimentos, o conhecimento de novas pessoas durante o EC, poderá também observar-se que a maioria dos indivíduos considerou que foi bem remunerado. Deste modo, é possível crer que, além das razões enunciadas, também a recompensa financeira adequada contribuiu para a sua participação ser uma experiência positiva. Gelderen *et al.* (1993) questionaram indivíduos que já tinham participado em EC sobre quais os aspetos positivos da sua participação, tendo obtido como resposta maioritária a pressão arterial medida, seguida do contacto pessoal com a equipa colaboradora no EC e com outros voluntários. Consideraram também o internamento como positiva, incluindo o facto de poderem estar relaxados e a ver televisão. Em relação aos aspetos negativos abordados pelos indivíduos, estes incluíram a alimentação, o facto de o internamento ser um período de tempo entediante, o facto de ser picado várias vezes com agulha durante o EC e a necessidade de acordar cedo para participar no EC. No estudo de Gelderen *et al.* (1993), os indivíduos referiram maioritariamente testes realizados durante o ensaio, ou queixas relativas ao composto testado. Alguns aspetos foram considerados positivos por alguns indivíduos e negativos por outros, nomeadamente a alimentação, colocados no questionário de escolha

múltipla pelos investigadores. É possível então verificar alguns pontos positivos e negativos comuns com a literatura revista, o que pode indicar que as condições do ensaio, nomeadamente do internamento, em Portugal e no estrangeiro serão semelhantes. Robiner (2005) considera alguns aspetos que podem aumentar a adesão aos EC, e neste caso que os indivíduos consideraram positivos, particularmente o acesso a tecnologia durante o regime de internamento (apoio logístico) e a relação positiva e de colaboração entre os voluntários e a equipa de investigação (apoio social). Estes aspetos fizeram com que os indivíduos considerassem ter tido uma experiência positiva, e abre a possibilidade a que voltem a participar num EC como voluntários saudáveis no futuro.

Motivações dos voluntários saudáveis

Relativamente às motivações apresentadas pelos indivíduos para terem participado no 1º EC como voluntários saudáveis, tal como concluíram vários autores (Almeida, Azevedo and Nunes, 2007; Ferguson, 2008; Friedman *et al.*, 2015; Nappo, lafrate and Sanchez, 2013; Paço, Ferreira and Leal, 2016), a recompensa financeira é a principal motivação para participar num EC de fase I. Gelderen *et al.* (1993) refere ainda que esta é a principal motivação dos voluntários com idades entre os 18 e os 30 anos, a mesma faixa etária incluída neste trabalho.

Quanto ao valor monetário mínimo abaixo do qual os indivíduos não aceitariam participar, este dependia de vários fatores, designadamente o tempo, risco, deslocações, condições no internamento, esforço necessário e mudança na rotina. O tempo foi o fator mais referido, por 6 indivíduos em doze. Dado que a maioria dos indivíduos era estudante, seria necessário que os períodos de internamento do EC não coincidissem com períodos de aulas, para que pudessem participar sem custos a esse nível. Não foram encontrados estudos disponíveis acerca da perspetiva dos voluntários saudáveis relativamente aos fatores de que deveria depender a recompensa financeira aos participantes. No entanto, segundo as normas orientadoras da CEIC, os pagamentos: (CEIC, 2011)

“3.1.1. Não deverão ultrapassar valores equivalentes a dois salários mínimos nacionais.

3.1.2. Deverão, ainda, compensar eventuais prejuízos por perda de tempo e incómodo, para além das despesas em transportes, quebras salariais ou outros referidos no ponto 2.

3.1.3. Não poderão ser proporcionais aos riscos, já que riscos acrescidos não deverão ser superados por pagamentos elevados, antes exigirão ponderação adequada sobre a oportunidade de realização do ensaio.

3.1.4. Deverão acautelar o perfil da população alvo do ensaio de modo a impedir discriminação de grupos ética, social ou economicamente mais vulneráveis.

3.1.5. Serão sempre inaceitáveis quando os participantes foram incapazes do exercício de autonomia (v.g.: crianças ou adultos incapazes do exercício da sua autonomia). Nestas circunstâncias, mantêm-se legítimas as compensações referidas em 3.1.2., eventualmente devidas aos legítimos representantes, para que possam acompanhar os participantes no EC.

3.1.6. Em situações devidamente fundamentadas, serão aceitáveis a participantes em mais de um ensaio clínico anual.

3.1.7. Só terão cabimento em ensaios com intervenção.”

Comparando as normas orientadoras da CEIC com a perspetiva dos indivíduos, os fatores de que deve depender a recompensa financeira a um voluntário saudável são os mesmos. No entanto, os indivíduos referem dois fatores que não estão previstos nessas normas: o risco, as condições no internamento e o esforço necessário. Como pode ser lido acima na norma orientadora 3.1.3., o risco elevado não deve corresponder a uma recompensa financeira elevada para o voluntário saudável, mas sim uma ponderação acerca se o EC é passível de ser realizado ou se os riscos elevados o tornam não ético. Relativamente às condições no internamento e ao esforço necessário, segundo o ponto 2.3 da *Guideline E6 (BPC)*, “Os direitos, segurança e bem-estar dos participantes do ensaio são as considerações mais importantes e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e sociedade.”¹⁸ Ainda segundo a *Guideline E6*, o ponto 1.62 define bem-estar como “A integridade física e mental dos participantes num ensaio clínico”¹⁹ Deste modo, de forma a seguir as boas práticas clínicas, estaria implícito para a preservação do bem-estar dos voluntários saudáveis que, tendo estas atividades profissionais/escolares obrigatórias, haveria a possibilidade de as realizarem durante o internamento. Além disso, também o facto de não ser exigido que realizem algum tipo de tarefa durante o internamento lhes assegura esse bem-estar. Tal como nos estudos

¹⁸ Traduzido pelo autor do original: The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society (European Medicines Agency, 1996, p. 9).

¹⁹ Traduzido pelo autor do original: Well-being (of the trial subjects): The physical and mental integrity of the subjects participating in a clinical trial (European Medicines Agency, 1996, p. 8).

de Bigorra and Baños (1990) e Gelderen *et al.* (1993), a maioria dos voluntários considerou os valores de recompensa financeira recebidos como adequados.

Relativamente ao valor que os indivíduos estariam dispostos a receber, as respostas variaram entre 250€ e 700€, sendo que os que participaram em mais do que um EC não aceitariam uma recompensa de menos de 450€. Esta diferença pode dever-se ao facto de os indivíduos que já participaram em mais que um EC terem uma maior percepção dos valores de recompensa que poderão receber por determinado EC. Segundo Almeida, Azevedo and Nunes (2007), o número máximo de estudos em que é permitido um voluntário saudável participar, devido a questões éticas, é de dois por ano e, devido a questões metodológicas, um voluntário apenas pode participar num estudo por cada fármaco a ser investigado. Assim, como foi também referido por alguns indivíduos, e sendo a recompensa financeira a sua principal motivação, irão preferir participar em EC com duração mais longa (p.ex. com mais períodos de internamento, ou períodos de internamento de mais noites). Desta forma, poderão ter recompensas financeiras de valores mais elevados.

No entanto, neste estudo, tal como em outros, nomeadamente o de Almeida, Azevedo and Nunes (2007), Gelderen *et al.* (1993) e Bigorra and Baños (1990), a recompensa financeira foi a motivação principal mas não a única que levou os indivíduos a participar num EC. Três indivíduos, dois deles de nacionalidade brasileira, referiram a saúde pessoal, nomeadamente o acesso a exames médicos, como motivação para participar no primeiro EC de fase I, sendo que um deles mencionou a possibilidade de tratamento de uma condição desconhecida como motivação. Sendo que estes indivíduos são estrangeiros a residir na área metropolitana do centro onde se realizam os EC, esta é uma forma gratuita e acessível de obter exames médicos, o que constitui uma vantagem. As restantes motivações referidas foram então motivações altruístas, nomeadamente o desejo de ajudar os outros ou de contribuir para avanços na medicina e a curiosidade. Apenas um indivíduo mencionou ter tido motivações diferentes para participar nos ensaios seguintes relativamente ao primeiro EC. Este considerou a recompensa financeira como uma motivação secundária, uma vez que já tinha um emprego fixo e a insistência por parte da empresa de EC, devido à falta de voluntários disponíveis como motivações para participar novamente. Deste modo, será possível dizer que a maioria dos voluntários que participam em EC mantêm as suas motivações em todos os EC em que participam.

O elemento facilitador da participação em EC de fase I mais referido pelos indivíduos foi o baixo risco associado à participação. Verificou-se que todos os indivíduos que participaram em dois ou em três EC consideraram o baixo risco como fator facilitador

para participar no 1º EC, ao contrário do único indivíduo que participou em cinco EC, que não referiu este aspeto. Assim, é possível que indivíduos que tenham participado em maior número de EC não tenham em consideração o risco aquando da tomada de decisão de participação. No entanto seriam necessários mais estudos para confirmar este facto, devido a haver apenas um caso na amostra deste estudo. Um dos indivíduos referiu que, apesar da toma do medicamento poder ter um risco associado, comparativamente a outros medicamentos este era mais baixo. Isto poderá indicar que, apesar de considerar que os EC possam ter algum risco, o indivíduo decidiu participar num em que o risco associado fosse mais reduzido. Dos cinco indivíduos com formação na área da saúde, quatro referiram o baixo risco como fator facilitador da participação. Esta observação levará a crer que indivíduos com formação nesta área, nomeadamente estudantes, terão melhor capacidade de aferir o risco associado à sua participação num EC, sugerindo novamente o que referem Almeida, Azevedo and Nunes (2007) relativamente a um maior grau de educação, neste caso na área da saúde especificamente, estar associado a uma melhor perceção do risco. Dos doze indivíduos entrevistados, três referiram o tempo livre de que dispunham para o EC como fator facilitador, dois deles sendo estudantes sem emprego. Como foi referido acima, à partida os estudantes terão então maior disponibilidade de tempo, tal como sugere Ferguson (2008), fazendo sentido que esta seja uma das motivações para participar. A participação prévia de conhecidos foi também referida como fator facilitador, indo ao encontro do que refere o estudo de Sankaré *et al.* (2015), de que o melhor método de recrutamento encontrado foi a referenciação por parte de um conhecido. Assim, será mais fácil um indivíduo entrar num EC como voluntário saudável se um conhecido seu já o tiver feito. As boas condições oferecidas durante o regime de internamento foram mencionadas apenas pelo indivíduo que participou em cinco EC, sendo possível sugerir que esse fator contribuiu para que o indivíduo participasse várias vezes. Finalmente, também a curta duração do primeiro EC foi referida por um indivíduo, que possivelmente terá considerado este fator como facilitador da participação por interferir menos com a sua rotina diária e tempo disponível.

Apesar de terem tido uma recompensa financeira pela participação, a maioria dos indivíduos teve de renunciar a algo do seu dia-a-dia, nomeadamente faltar a aulas, pedir dias de férias no emprego, ou mesmo deixar de ajudar em atividades de voluntariado social para poder participar. Além disso, tiveram também de seguir determinadas restrições, durante um intervalo de tempo determinado, antes e durante a participação no EC, particularmente a impossibilidade de ingerir determinados alimentos, de praticar exercício físico, de tomar medicamentos e de fumar. Dado que a maioria considerou a

recompensa financeira adequada e alguns destes indivíduos realizaram mais do que um EC, faz sentido que, mesmo que tenham tido de renunciar a atividades que fazem parte do seu dia-a-dia, tenham participado como voluntários saudáveis em EC. Tal como foi sugerido por Czarny *et al.* (2011) num estudo sobre voluntários saudáveis, estes poderão ter mais em consideração o tempo perdido no EC e procedimentos a que foram sujeitos do que o risco, no que se refere à adequação da recompensa financeira. Estes resultados foram observados, apesar da maioria dos voluntários terem considerado o risco um aspeto importante na adequação do valor da recompensa oferecida.

Limitações do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, como não foi possível aceder a uma base de dados com os voluntários saudáveis que participaram em EC de fase I em Portugal, a técnica de amostragem utilizada foi a de “bola de neve”, com uma amostra inicial de três pessoas. No entanto, considera-se que foi uma técnica adequada uma vez que os resultados obtidos foram semelhantes aos de outros autores. Também nem todos os indivíduos recomendaram três pessoas passíveis de entrar no estudo, ou quando o fizeram algumas não deram resposta ou a falta de disponibilidade não os permitiu participar. Deste modo, o método “bola de neve” não foi cumprido da forma prevista inicialmente, mas sim de forma não linear, isto é, alguns indivíduos não recomendaram ninguém e outros recomendaram menos do que três pessoas. Porém, mais uma vez, os resultados foram semelhantes aos de outros autores até porque, sendo uma amostra bastante restrita, a maioria da população de voluntários saudáveis na faixa etária estudada apresentará características semelhantes.

Por razões de confidencialidade, não foram incluídas perguntas sobre o tipo de medicação testada, nem sobre efeitos adversos. Portanto não foi possível detalhar da melhor forma a experiência dos participantes. Pelas mesmas razões, não foi questionado de forma precisa qual foi o valor exato da remuneração do EC, mas sim uma aproximação, nem da capacidade financeira dos participantes, o que teria ajudado a perceber melhor o papel da motivação económica. Finalmente, apenas foram inquiridos indivíduos que participaram como voluntários saudáveis. Não existem informações acerca das pessoas que recusaram participar, nem as causas que as impediram de participar.

Contribuição do estudo e perspectivas futuras

De acordo com a revisão de literatura, não foi possível identificar estudos realizados em Portugal acerca das motivações de voluntários saudáveis para participar em EC de fase I desde 2008. Relativamente à percepção dos voluntários dos valores de recompensa adequada, não existem estudos realizados, pelo menos na última década, em Portugal. Assim, com a realização deste trabalho foi possível atualizar estas temáticas.

Futuramente seria interessante estudar com maior profundidade quais os valores de recompensa estabelecidos para ensaios de fase I, e compará-los com os valores das bolsas universitárias, uma vez que os voluntários são, na sua maioria, estudantes universitários. Desta forma poder-se-ia perceber se existe indução indevida ou coerção na atribuição destas recompensas. Seria ainda útil estudar com mais detalhe a participação de voluntários estrangeiros, nomeadamente de nacionalidade brasileira, em EC de fase I em Portugal, de forma a perceber melhor as suas motivações de participação, e compará-las com as dos participantes portugueses. Por último, seria vantajoso interrogar pessoas que nunca participaram em EC para saber quanto lhes deveriam pagar para aceitarem participar.

Finalmente, através do presente estudo é possível observar que o recrutamento dos voluntários saudáveis em Portugal foi feito maioritariamente através de *word-of-mouth*, não tendo existido divulgação por outros meios que pudessem abranger um maior número de pessoas. Seria importante estudar com maior detalhe as causas da não utilização de outras formas de recrutamento em Portugal que possam levar a que um maior número de voluntários saudáveis participe.

7. CONCLUSÕES

Perante a área dos EC, a perspetiva dos voluntários, particularmente dos voluntários saudáveis, é essencial para perceber como se pode melhorar o funcionamento dos EC em Portugal, por exemplo através do conhecimento das melhores formas de recrutamento para que mais voluntários estejam dispostos a participar nesta fase, tão importante para a introdução de medicamentos no mercado. Ao estudar a sua perspetiva, foi possível observar que a forma de recrutamento mais habitual é a referência por parte de alguém conhecido, nomeadamente que já tenha participado como voluntário saudável. Na sua grande maioria, estes consideram a participação em EC de fase I como uma experiência positiva, sendo que alguns deles acabam mesmo por voltar a participar. Foi importante observar que existem alguns voluntários de nacionalidade brasileira a participar em EC de fase I em Portugal, o que poderá significar que têm menor pressão familiar para não participar ou que poderá existir maior interesse por parte das empresas em recrutar estrangeiros.

Como tinha já sido apontado por outros autores portugueses e estrangeiros, a recompensa financeira é a motivação principal para os voluntários saudáveis participarem em EC de fase I, particularmente para voluntários inseridos na faixa etária entre os 18 e os 30 anos de idade.

Foi também possível ter conhecimento dos aspetos tidos em conta pelos voluntários quando se estabelece o valor da recompensa financeira recebida pela participação, designadamente o tempo, risco, deslocações, condições no internamento e mudança na rotina, de forma a este valor ser adequado. Foi possível ainda perceber que, apesar de terem de renunciar a determinadas atividades do seu dia-a-dia, os voluntários não deixam de participar em EC de fase I, o que significa que a recompensa financeira compensa os custos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, L. - The Role of Socioeconomic Conditions and Psychological Factors in the Willingness to Volunteer for Phase I Studies. **Pharmaceutical Medicine**. 22:6 (2008) 367–374.
- ALMEIDA, L.; AZEVEDO, B.; NUNES, T. - Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation? 63 (2007) 1085–1094.
- APIFARMA; PwC - Ensaios clínicos em Portugal (2013)
- APIFARMA - Os Ensaios Clínicos em Portugal: Estudo da Apifarma [Em linha] [Consult. 4 agosto 2017]. Disponível em <http://www.cesif.pt/ensaios-clinicos-portugal-estudo-apifarma/>
- BALLENTINE, Carol - Sulfanilamide Disaster. **FDA Consumer magazine**. (June 1981) 1–5.
- BARBOUR, R. - **Introducing Qualitative Research: A Student's Guide** 2nd edition. London: Sage Publications Ltd, 2014
- BENTLEY, J. P.; THACKER, P. G. - The influence of risk and monetary payment on the research participation decision making process. **Journal of Medical Ethics**. 30 (2004) 293–298.
- BIERNACKI, Patrick; WALDORF, Dan - Snowball sampling - problems and techniques of chain referral sampling. **Sociological methods & research**. 10:2 (1981) 141–163.
- BIGORRA, J. I.; BAÑOS, J. E. - Weight of financial reward in the decision by medical students and experienced healthy volunteers to participate in clinical trials. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 38 (1990) 443–446.
- BREITMAYER, B. J.; AYRES, L.; KNAFL, K. A. - Triangulation in Qualitative Research: Evaluation of Completeness and Confirmation Purposes. **Journal of Nursing Scholarship**. 25:3 (1993) 237–243.
- BRINKMANN, S.- Unstructured and semi-structured interviewing. In LEAVY, P. (Ed.) - The Oxford handbook of Qualitative Research. Oxford : Oxford Library of Psychology, 2014. 277–299.
- BUNCE, A.; GUEST, G.; JOHNSON, L. - How Many Interviews Are Enough? An experiment with data saturation and variability. **SAGE Journals**. 18:1 (February 2006) 59-82.
- COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA - [Em linha] [Consult. 8 ag.

2017]. Disponível em <http://www.ceic.pt>.

CENTERWATCH - Clinical Trials Glossary [Em linha] [Consult. 5 ag. 2017]. Disponível em <http://www.centerwatch.com/health-resources/glossary/>.

CHIN, R.; LEE, B. Y. - Overview of clinical research medicine. In: CHIN, R.; LEE, B. Y. - Principles and practice of clinical trial medicine. 3–16.

CHIN, R.; LEE, B. Y. - Principles and practice of clinical trial medicine. 1st ed. Academic Press, 2008

CHOW, S.; LIU, J. - Introduction. In BALDING, D. J.; CRESSIE, N. A. C. (Eds.) - Design and analysis of clinical trials - concepts and methodologies. Taipei : Wiley-Interscience, 2004. 1–42.

CLINICALTRIALS.GOV - [Em linha] [Consult. 3 may. 2017]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/>.

CLINICALTRIALS.GOV - ClinicalTrials.gov Protocol Registration Data Element Definitions for Interventional and Observational Studies, 2017. [Em linha]. [Consult. 5 aug. 2017]. Disponível em <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html#StudyPhase>.

CLINICALTRIALS.GOV - Glossary of Common Site Terms [Em linha] [Consult. 5 aug. 2017]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>.

CLINICALTRIALS.GOV - Learn About Clinical Studies [Em linha] [Consult. 4 aug. 2017]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>.

CLINICALTRIALS.GOV - Trends, Charts, and Maps [Em linha] [Consult. 4 aug. 2017]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.

COMISSÃO NACIONAL DE PROTEÇÃO DE DADOS - [Em linha] [Consult. 8 aug. 2017]. Disponível em <https://www.cnpd.pt/bin/cnpd/acnpd.htm>.

CZARNY, MJ *et al.* - Assessing Payment to Healthy Volunteers in Clinical Research: The Research Subject's Perspective. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. 87:3 (2011) 286–293.

DOCUMENTO ORIENTADOR - Sobre o pagamento a participantes em ensaios clínicos. CEIC. (2011) 1-4.

ELLIMOOTTIL, C. *et al.* - A primer on clinical trial design. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. 33:3 (2015) 116–121.

EMANUEL, E.; ABDOLER, E.; STUNKEL, L. - Research Ethics: How to Treat People who Participate in Research. **National Institutes of Health Clinical Center Department**

of Bioethics. [s.d.]) 3–15.

EUREC - National information - Portugal [Em linha] [Consult. 8 aug. 2017]. Disponível em <http://www.eurecnet.org/information/portugal.html>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - [Em linha] [Consult. 3 may. 2017]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EudraCT Public Website Statistics page [Em linha] [Consult. 10 nov. 2016]. Disponível em <https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>.

Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency (20-01-10) 1–27.

FERGUSON, P. R. - Clinical trials and healthy volunteers. **Medical Law Review.** 16 (2008) 23–51.

FLICK, U. (Ed.) - Qualitative research designs. In: FLICK, U. (Ed.) - Designing qualitative research. Los Angeles : Sage Publications Ltd, 2007. 36–50.

FLICK, U. (Ed.) - Verbal data. In: FLICK, U. (Ed.) - Designing qualitative research. Los Angeles : Sage Publications Ltd, 2007. 77–88.

FLICK, U. (Ed.) - Sampling, selecting and access. In Designing qualitative research. Los Angeles : Sage Publications Ltd, 2007. 25–35.

FLICK, U. - Mapping the field. In METZLER, K. (Ed.) - The Sage handbook of qualitative analysis. Los Angeles : Sage Publications Ltd, 2014. 3–18.

FLYVBJERG, B. - Case study. In DENZIN, N. K.; LINCOLN, Y. S. (Eds.) - The Sage handbook of qualitative research. Los Angeles : Sage Publications Ltd, 2011. 301–316.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - The Drug Development Process - Step 3: Clinical Research [Em linha] [Consult. 4 aug. 2017]. Disponível em <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/drugs/ucm405622.htm>.

FRANK, G. - Current challenges in clinical trial patient recruitment and enrollment. **ICON.** (February 2004) 30–38.

FREITAS, F. - Using MAXQDA. Universidade de Coimbra, 2013

FRIEDMAN, D. B. *et al.* - A qualitative study of recruitment barriers, motivators, and community-based strategies for increasing clinical trials participation among rural and urban populations. **American Journal of Health Promotion.** 29:5 (2015) 332–339.

GELDEREN, C. *et al.* - Motives and perception of healthy volunteers who participate in experiments. **European Journal of Clinical Pharmacology.** 45 (February 1993) 15–

21.

GLASER, B. G.; STRAUSS, A. L. - Theoretical Sampling. In: The discovery of grounded theory: strategies for qualitative research. New Brunswick : Aldine Transaction, 1967. 45–77.

GRIGNOLO, A.; PRETORIUS, S. - Phase III trial failures: costly, but preventable. **Applied clinical trials**. 25:8 (August 2016) 36–43.

ICH E4. European Medicines Agency (11-94) 1-15 - Guideline for Industry Dose-Response Information to Support Drug Registration.

ICH E6(R1). European Medicines Agency. (10-06-96) i-53 - Guideline for good clinical practice.

ICH E8. European Medicines Agency. (03-98) 1–14 - General considerations for clinical trials.

INFARMED, I.P. - [Em linha] [Consult. 3 may. 2017]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/>.

INFARMED, I. P. - 830 investigadores participam em quase 400 ensaios clínicos: comunicado de imprensa [Em linha]. Lisboa : Infarmed, I.P., 2017 [Consult. 29 jun. 2017]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1879176/Quase+400+ensaios+cl%C3%A9nicos+a+decorrer/197adf50-1e2d-4b6c-8d5a-4905536b3231>.

JOHNSON, B.; ONWUEGBUZIE, A.; TURNER, L. - Toward a definition of mixed methods research. **Journal of Mixed Methods Research**. 1:2 (2007) 112–133.

KARLBERG, J.; SPEERS, M. (Eds) - Features of clinical trials. In: KARLBERG, J.; SPEERS, M. (Eds) Reviewing Clinical Trials : A Guide for the Ethics Committee Editors. Hong Kong : Karlberg, Johan Petter Einar, 2010. 29-58

KIM, S.I *et al.* - Barriers to Clinical Trial Participation: Comparing Perceptions and Knowledge of African American and White South Carolinians. **Journal of Health Communication**. 20:7 (2015) 816–826.

KOWAL, S.; O'CONNEL, D. C. - Transcription as a crucial step of data analysis. In METZLER, K. (Ed.) - **The Sage handbook of qualitative data analysis**. Los Angeles : Sage Publications Ltd, 2014. 64–78.

KVALE, S.; BRINKMANN, S. - Introduction to interview research. In : **InterViews: learning the craft of qualitative research interviewing**. Los Angeles : Sage Publications Ltd, 2008. 1–20.

LARGENT, E. A. *et al.* - Money, coercion, and undue inducement: a survey of attitudes about payments to research participants. **IRB: Ethics and Human Research**. 34:1 (2014) 1–8.

LEAVY, P. (Ed.)- The Oxford Handbook of Quality Research. Oxford : Oxford University Press, 2014.

LEI nº 21/14. Diário da República. Iª série A. 75 (16-04-14) 2450–2465 - Aprova a lei da investigação clínica.

LOVATO, L. C. *et al.* - Recruitment for Controlled Clinical Trials: Literature Summary and Annotated Bibliography. **Controlled Clinical Trials**. 18 (1997) 328-357.

MAYRING, P. - Qualitative Content Analysis. **Forum: Qualitative Social Research**. 1:2 (June 2000).

MEDICAL DICTIONARY - [Em linha] [Consult. 5 aug. 2017]. Disponível em <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/dose+escalation>.

MORAIS, J. - Farmacocinética. **Boletim SPQ**. 42 (1990). 53–58.

MORSE, J. M. - The significance of saturation. **Qualitative Health Research**. 5:2 (1995) 147–149.

NAPPO, S. A.; IAFRATE, G. B.; SANCHEZ, Z. M. - Motives for participating in a clinical research trial : a pilot study in Brazil. **BMC Public Health**. 13:19 (2013) 1-9.

NATIONAL CANCER INSTITUTE - NCI Dictionary of Cancer Terms [Em linha] [Consult. 5 aug. 2017]. Disponível em <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - Ethics in Clinical Research [Em linha] [Consult. 6 aug. 2017]. Disponível em <https://clinicalcenter.nih.gov/recruit/ethics.html>.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE - PUBMED HEALTH - Washout Period [Em linha] [Consult. 5 aug. 2017]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0025849/>.

NEWCOMB, P. A. *et al.* - Using a Population-Based Cancer Registry for Recruitment a Pilot Cancer Control Study. **Preventive Medicine**. 19 (1990) 61–65.

NIH, NHLBI- What Are Clinical Trials? [Em linha] [Consult. 3 may. 2017]. Disponível em <https://www.nhlbi.nih.gov/studies/clinicaltrials>.

ONDRUSEK, N. K. - Making participation work: a grounded theory describing participation in phase I drug trials from the perspective of the healthy subject. Institute of

Medical Science/Joint Centre for Bioethics. University of Toronto, 2010. A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Doctor of Philosophy.

PAÇO, A.; FERREIRA, M.; LEAL, J. - Motivations for participating in clinical trials and health-related product testing. **Journal of Medical Marketing**. 0:0 (May 2016) 1-13.

PALLERIA, C. *et al.* - Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two 'challenging' case reports. **Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics**. 4:1 (2013) 66–72.

PINSKY, P. F. *et al.* - Practice of epidemiology evidence of a healthy volunteer effect in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. **American Journal of Epidemiology**. 165:8 (2007) 874–881.

ROBINER, W. N. - Enhancing adherence in clinical research. **Contemporary Clinical Trials**. 26:1 (2005) 59–77.

SACKS, L. V. *et al.* - Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000-2012. 311:4 (2014) 378–384.

SANKARÉ, I. C. *et al.* - Strategies to Build Trust and Recruit African American and Latino Community Residents for Health Research: A Cohort Study. **Clinical and Translational Science**. 8:5 (2015) 412–420.

SHAVERS, V. L.; LYNCH, C. F.; BURMEISTER, L. F. - Knowledge of the Tuskegee study and its impact on the willingness to participate in medical research studies. **Journal of the National Medical Association**. 92:12 (1999) 563–572.

SIMONS, H. - Getting started. In: Case study research in practice. London :Sage Publications Ltd, 2009. 11–27.

TALBOT, J. C.; NILSSON, B. S. - Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. **British journal of clinical pharmacology**. 45:5 (1998) 427–31.

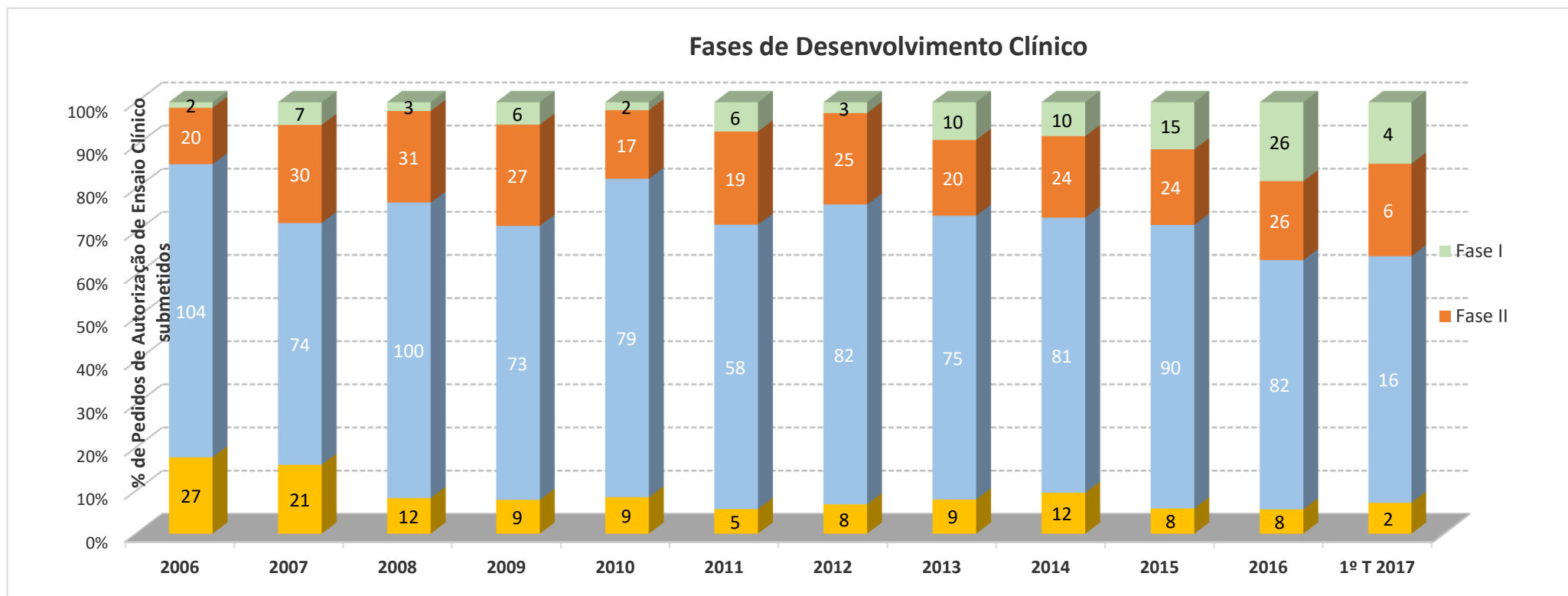
THOMAS, S. B. *et al.* - Public Health Then and Now The Tuskegee Syphilis Study, 1932 to 1972: Implications for HIV Education and AIDS Risk Education Programs in the Black Community. **American Journal of Public Health**. 81:11 (November 1991) 1498-1505.

VALE, M. - Ética da investigação. [s.d.]. CEIC. Lisboa.

9. ANEXOS

ANEXO 1: Número de Ensaio Clínicos submetidos ao INFARMED entre o 2º semestre de 2005 e o 1º trimestre de 2017 –

Gráfico de barras



ANEXO 2. Explicação dada aos indivíduos antes de começar a entrevista

O meu nome é Beatriz Melício, sou aluna de Mestrado em Gestão da Saúde na Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa, e estou a realizar a minha dissertação acerca das motivações e experiências dos participantes em ensaios clínicos de Fase I.

Para tal estou a realizar entrevistas a pessoas que já participaram neste tipo de ensaios como voluntários saudáveis.

A sua participação é muito importante para nós porque nos ajudará a compreender como melhorar o funcionamento dos ensaios clínicos, os quais são essenciais para desenvolver novos medicamentos. A entrevista será anónima e confidencial, pelo que a sua identidade não será divulgada em qualquer documento. A participação neste estudo é voluntária, e pode terminar a entrevista a qualquer momento. Esta entrevista será gravada de forma a conseguir registar todas as informações recolhidas, e a fazê-lo da forma menos enviesada possível. Alguma questão?

Podemos começar?

Entrego-lhe agora o consentimento informado do estudo, que deverá ler e assinar, se aceitar participar.

ANEXO 3. Consentimento Informado



Consentimento Informado

Investigação no âmbito da Dissertação de Mestrado em Gestão da Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública, da Universidade Nova de Lisboa

Objetivo:

Estudar as motivações dos voluntários saudáveis para participar em Ensaios Clínicos de Fase I.

Procedimento:

Ser-lhe-ão feitas algumas questões sob a forma de entrevista, às quais lhe é pedido que responda com base na sua experiência na participação em ensaios clínicos. A entrevista será gravada pela investigadora, com a sua permissão. No final da mesma, ser-lhe-á pedido que preencha um mini-questionário.

Duração:

As atividades terão a duração total de cerca de 40 minutos.

Vantagem para o participante:

Terá a oportunidade de contribuir para um estudo de investigação científica, na área da Gestão da Saúde.

Riscos/desvantagens para o participante:

Não há qualquer desvantagem associada à participação nesta investigação. A participação neste estudo é totalmente voluntária e se quiser desistir do estudo, a qualquer momento, pode fazê-lo, necessitando apenas de comunicar a sua decisão à investigadora.

Confidencialidade:

Os dados recolhidos nesta investigação são confidenciais e serão apenas utilizados para fins estatísticos.

Para mais informações acerca do estudo pode contactar a investigadora (Beatriz Melício, b.melicio@ensp.unl.pt) ou o orientador da tese (Prof. Julian Perelman, jperelman@ensp.unl.pt).

Depois de tomar conhecimento das explicações acima referidas, aceito participar nesta investigação.

Assinatura: _____ Data: _____
(Participante)

Assinatura: _____ Data: _____
(Investigadora)

A investigadora: Beatriz Melício

ANEXO 4. Guião da entrevista

Tópico 1 – Experiência com ensaios clínicos

Agora gostaria de me focar na sua experiência no primeiro ensaio clínico de fase I no qual participou.

1. Qual foi a sua primeira experiência num ensaio clínico de fase I?

o Como soube da existência desse ensaio clínico?

o Como entrou em contacto com a empresa que realizou o ensaio?

o Qual foi a duração desse ensaio clínico?

o Ficou internado no centro de ensaios durante toda a duração do ensaio, ou teve a possibilidade de sair?

2. Já participa em ensaios clínicos de fase I há muito tempo?

o Em quantos participou?

Tópico 2 – Motivações da participação

3. Quais foram os motivos que a/o levaram a participar no seu primeiro ensaio clínico de fase I?

4. Falou com outras pessoas sobre a sua motivação/receios? Teve apoio na sua decisão?

Caso o participante tenha participado em vários ensaios clínicos:

a. A sua motivação foi a mesma em todos os ensaios clínicos de fase I onde participou ou divergiu?

Tópico 3 – Recompensa financeira pela participação

5. Qual é o valor mínimo que acha que lhe deviam pagar para participar novamente num ensaio clínico de fase I?

6. Que valor monetário – aproximado - lhe foi dado para compensação da sua participação?

7. Considera o argumento financeiro um motivo importante para participar num ensaio clínico de fase I?

Tópico 4 – Custos/Benefícios pela participação

8. O que deixou de fazer para participar no ensaio?

o Faltou ao trabalho/aulas por causa do ensaio?

o Renunciou a oportunidades de lazer (tempo com a família ou amigos, saídas, atividades, etc.)?

9. Antes de participar no ensaio quais eram as suas expectativas? Foram correspondidas?

o Que tipo de benefícios esperava retirar da sua participação?

Existe mais alguma questão sobre o tema que queira discutir que ainda não tenha sido abordada?

ANEXO 5. Mini questionário



Mini-questionário

1. Qual é a sua idade?
2. Género:
3. Qual é o seu diploma de grau mais elevado?
☐ Sem nível de escolaridade
☐ Básico - 1º ciclo
☐ Básico - 2º ciclo
☐ Básico - 3º ciclo
☐ Secundário e pós secundário
☐ Superior
4. Qual é a sua situação profissional atual?
☐ Empregada/o
☐ Desempregada/o
☐ Estudante
☐ Reformada/o
☐ Trabalha em casa
5. Qual é o seu estado civil?
☐ Solteira/o
☐ Casada/o
☐ Viúva/o
☐ Divorciada/o

6. Vive sozinha/o?

☐ Sim

☐ Não

7. Em quantos ensaios clínicos de fase I já participou? Diga, para cada um deles, em que ano é que decorreram.

8. Em que intervalo de valores se encontra o pagamento que recebeu pela sua participação no primeiro ensaio em que participou?

☐ 25€ - 75€

☐ 75€ - 150€

☐ 150€ - 300€

☐ 300€ - 500€

☐ >500€

ANEXO 6. Grelha de códigos inicial

Sistema de Códigos					Anotação
Sistema de Códigos					
	Nº de participações em EC				Nº de vezes que o indivíduo participou num EC de fase I como voluntário saudável
		Mais do que 1 EC			O indivíduo participou em mais do que 1 EC de fase I como voluntário saudável
		1 EC			O indivíduo participou em 1 EC de fase I como voluntário saudável
	Consulta de terceiros				O indivíduo falou ou não acerca da sua participação no 1º EC com outras pessoas
		Não falou com terceiros			O indivíduo não falou acerca da sua participação no 1º EC com outras pessoas
		Falou com terceiros			O indivíduo falou acerca da sua participação no 1º EC com outras pessoas
			Já participaram em EC		O indivíduo falou acerca da sua participação no 1º EC com outras pessoas que participaram previamente em EC
			Referenciação		O indivíduo falou acerca da possibilidade de participação em EC com outras pessoas
			Profissionais de saúde		O indivíduo pediu opinião acerca da sua participação no 1º EC a profissionais de saúde
			Teve apoio		O indivíduo foi apoiado por outras pessoas quando decidiu participar no 1º EC como voluntário saudável
			Teve desapoio		O indivíduo não foi apoiado/sentiu desapoio por outras pessoas quando decidiu participar no 1º EC como voluntário saudável
	Valor recompensa financeira				
		Valor 1º EC			Valor monetário recebido pelo indivíduo pela 1ª participação num EC de fase I
			Bem remunerado		O indivíduo considerou a recompensa monetária do 1º EC de fase I em que participou justa
			Mal remunerado		O indivíduo considerou a recompensa monetária do 1º EC de fase I em que participou inferior a um valor justo
		Valor mínimo			Valor monetário mínimo que o indivíduo aceitaria receber se participasse novamente num EC de fase I como voluntário saudável
			Motivos que influenciam valor que receberia		Motivos dos quais depende o valor monetário mínimo que o indivíduo aceitaria receber se participasse novamente num EC de fase I como voluntário saudável
				Esforço necessário	Esforço que o indivíduo tem de fazer durante a sua participação no EC de fase I, particularmente durante o internamento no centro de ensaios

			Mudança na rotina	Mudança da rotina do indivíduo de forma a poder participar no EC de fase I
			Condições no internamento	Condições fornecidas aos indivíduos durante o internamento no centro de ensaios
			Tempo disponível	Tempo que o indivíduo tem disponível para poder participar num EC de fase I como voluntário saudável
			Risco	Risco associado à toma do medicamento durante um EC de fase I
			Medicamento administrado	Medicamento administrado durante o EC de fase I
			Deslocações	Custos associados às deslocações do indivíduo até ao centro de ensaios
			Refeições fora de casa	Custos associados a fazer refeições fora de casa, devido à mesma não ser perto do centro de ensaios, e à necessidade de "tempos de espera" para realização de análises no centro antes e após o internamento
	Primeira experiência num EC			
		Data 1º EC		Data da primeira participação do indivíduo num EC de fase I como voluntário saudável
		Participou com conhecidos		O indivíduo participou no 1º EC de fase I com pessoas que conhecia
		Experiência negativa		O indivíduo considerou a experiência geral do 1º EC em que participou negativa
			Acordar cedo	O indivíduo considerou a necessidade de acordar cedo no 1º EC em que participou como negativa
			Ficar parado	O indivíduo considerou o facto de ter de estar deitado na cama durante o internamento no centro de EC um fator negativo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Utilização de agulhas	O indivíduo considerou o facto de ter de ser picado com agulhas no EC um fator negativo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Alimentação	O indivíduo considerou as refeições no centro de EC durante o internamento um fator negativo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
		Experiência positiva		O indivíduo considerou a experiência geral do 1º EC em que participou positiva
			Condições do ensaio	O indivíduo considerou as condições fornecidas durante o internamento um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Curta duração	O indivíduo considerou a curta duração do 1º EC (relativamente a EC de maior duração) um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável

			Sem complicações	O indivíduo considerou o facto de não ter existido complicações durante o EC (devido à toma do medicamento) um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Tratamento	O indivíduo considerou o facto de ter tido um bom tratamento por parte da equipa colaboradora do EC um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Alimentação	O indivíduo considerou a alimentação um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Novos conhecimentos de saúde	O indivíduo considerou o facto de ter adquirido novos conhecimentos sobre saúde um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Conhecer novas pessoas	O indivíduo considerou o facto de ter conhecido novas pessoas durante o EC um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Baixo risco	O indivíduo considerou o facto de haver um baixo risco associado à toma do medicamento um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
		Regime de internamento		O indivíduo teve de ficar internado no centro de ensaios durante o EC
			Procedimento	Procedimento realizado durante o internamento no 1º EC de fase I no qual o indivíduo participou
		Duração		Quanto tempo durou o 1º EC em que o indivíduo participou como voluntário saudável: qual a duração de cada internamento e qual o intervalo entre os internamentos
		1º Contacto com a empresa		De que forma o indivíduo entrou pela primeira vez em contacto com a empresa onde participou no 1º EC de fase I como voluntário saudável
		Recrutamento		De que forma o indivíduo soube da existência do 1º EC em que participou como voluntário saudável
			Flyers	Os voluntários saudáveis foram recrutados para o 1º EC de fase I em que participaram através da distribuição de panfletos/flyers
			"Word of mouth"	Os voluntários saudáveis foram recrutados para o 1º EC de fase I em que participaram através da transmissão da informação da existência do EC oralmente
	Motivações para participar no 1º EC			Quais foram as motivações que levaram o indivíduo a participar no 1º EC como voluntário saudável
		EC de curta duração		O indivíduo considerou o facto do EC ter sido de curta duração (comparativamente a outros mais longos) uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável

		Motivações de saúde pessoal		O indivíduo considerou a saúde pessoal uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável, nomeadamente o acesso a avaliações (<i>check-ups</i>) de saúde grátis
			Tratamento de uma condição desconhecida	O indivíduo considerou o possível tratamento de uma condição de saúde desconhecida uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável, nomeadamente o acesso a avaliações (<i>check-ups</i>) de saúde grátis
			Possível terapia futura	O indivíduo considerou a possível necessidade pessoal de terapia no futuro uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável, nomeadamente o acesso a avaliações (<i>check-ups</i>) de saúde grátis
		Boas condições durante o ensaio		O indivíduo considerou as boas condições fornecidas durante o internamento no centro de EC uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
		Motivações altruístas		O indivíduo teve motivações altruístas para participar no 1º EC como voluntário saudável, nomeadamente o desejo de ajudar os outros e de contribuir para o avanço da medicina
		Baixo risco		O indivíduo considerou o baixo risco associado à toma do medicamento uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
			Menor risco comparando com outros medicamentos	O indivíduo considerou o menor risco associado à toma do medicamento, relativamente a outros medicamentos, uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
		Curiosidade		O indivíduo considerou a curiosidade acerca dos EC uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
		Recompensa financeira		O indivíduo considerou a recompensa financeira uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
			Burocracia	O indivíduo considerou a a facilidade em termos de burocracia uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
	Motivações EC seguintes			Motivações do indivíduo para participar nos EC após o 1º EC em que foi voluntário saudável
		EC de curta duração		O indivíduo considerou o facto do EC ter sido de curta duração (comparativamente a outros mais longos) uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Motivações de saúde pessoal		O indivíduo considerou a saúde pessoal uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável, nomeadamente o acesso a avaliações (<i>check-ups</i>) de saúde grátis

		Boas condições durante o ensaio		O indivíduo considerou as boas condições fornecidas durante o internamento no centro de EC uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Motivações altruístas		O indivíduo teve motivações altruístas para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável, nomeadamente o desejo de ajudar os outros e de contribuir para o avanço da medicina
		Baixo risco		O indivíduo considerou o baixo risco associado à toma do medicamento uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
			Menor risco comparando com outros medicamentos	O indivíduo considerou o menor risco associado à toma do medicamento, relativamente a outros medicamentos, uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Curiosidade		O indivíduo considerou a curiosidade acerca dos EC uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Recompensa financeira		O indivíduo considerou a recompensa financeira uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
			Facilidade na burocracia	O indivíduo considerou a facilidade em termos de burocracia na forma de pagamento uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
			Recompensa financeira (extra)	O indivíduo considerou a recompensa financeira uma motivação secundária para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Insistência do centro de ensaios/falta de voluntários		O indivíduo considerou que a insistência por parte do centro de ensaios para que voltasse a participar num EC de fase I, devido a falta de voluntários para o fazer, foi uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
	Expectativas			Expectativas do indivíduo acerca do seu 1º EC antes de participar
		Sem expectativas		O indivíduo não tinha expectativas acerca do 1º EC antes de participar
		Positivas		O indivíduo tinha expectativas positivas acerca do 1º EC antes de participar
			Correspondidas	As expectativas positivas que o indivíduo tinha antes de participar no 1º EC foram correspondidas
			Não correspondidas	As expectativas positivas que o indivíduo tinha antes de participar no 1º EC não foram correspondidas

		Negativas		O indivíduo tinha expectativas negativas acerca do 1º EC antes de participar
			Correspondidas	As expectativas negativas que o indivíduo tinha antes de participar no 1º EC foram correspondidas
			Não correspondidas	As expectativas negativas que o indivíduo tinha antes de participar no 1º EC não foram correspondidas
	Custos de participação			O que o indivíduo deixou de fazer para participar no 1º EC; custo associado à participação no 1º EC (medido em termos da melhor oportunidade perdida)
		Não teve custos		O indivíduo não deixou de fazer nada para participar no 1º EC; não teve um custo associado à participação no 1º EC (medido em termos da melhor oportunidade perdida)
			Voluntariado	O indivíduo não deixou de fazer voluntariado para participar no 1º EC
			Lazer	O indivíduo não deixou de participar em atividades de lazer (estar com os amigos; estar com a família...) para participar no 1º EC
			Aulas	O indivíduo não faltou a aulas para participar no 1º EC
			Emprego	O indivíduo não faltou ao emprego para participar no 1º EC
		Restrições		Restrições necessárias para que o indivíduo pudesse participar no 1º EC, que o mesmo teve de fazer
			Exercício físico	O indivíduo deixou de praticar exercício físico durante um determinado período para participar no 1º EC
			Tabaco	O indivíduo deixou de fumar tabaco durante um determinado período de tempo para participar no 1º EC
			Alimentar	O indivíduo deixou de ingerir determinados alimentos durante um determinado período de tempo para participar no 1º EC
			Toma de medicamentos	O indivíduo deixou de tomar medicamentos durante um determinado período de tempo para participar no 1º EC
		Lazer		O indivíduo deixou de participar em atividades de lazer (estar com os amigos; estar com a família...) para participar no 1º EC
			Desporto	O indivíduo deixou de realizar atividades desportivas para participar no 1º EC
		Voluntariado		O indivíduo deixou de fazer voluntariado para participar no 1º EC
		Aulas		O indivíduo faltou a aulas para participar no 1º EC
		Emprego		O indivíduo faltou ao emprego para participar no 1º EC

ANEXO 7. Grelha de códigos final

Sistema de Códigos				Anotação
Sistema de Códigos				
	Nacionalidade			Nacionalidade do indivíduo
		Nacionalidade estrangeira		
		Nacionalidade portuguesa		
	Nº de participações em EC			Nº de vezes que o indivíduo participou num EC de fase I como voluntário saudável
		Mais do que 1 EC		O indivíduo participou em mais do que 1 EC de fase I como voluntário saudável
		1 EC		O indivíduo participou em 1 EC de fase I como voluntário saudável
	Área de formação			
		Saúde/ Ciências da Saúde		O indivíduo tem formação superior na área da saúde ou das ciências da saúde
		Outras		O indivíduo tem formação superior noutra área que não na área da saúde ou das ciências da saúde
	Consulta de terceiros			O indivíduo falou ou não acerca da sua participação no 1º EC com outras pessoas
		Não falou com terceiros		O indivíduo não falou acerca da sua participação no 1º EC com outras pessoas
			Omissão à família	O indivíduo omitiu a sua participação à família
		Falou com terceiros		O indivíduo falou acerca da sua participação no 1º EC com outras pessoas
			Já participaram em EC	O indivíduo falou acerca da sua participação no 1º EC com outras pessoas que participaram previamente em EC
			Referenciação	O indivíduo falou acerca da possibilidade de participação em EC com outras pessoas
			Profissionais de saúde	O indivíduo pediu opinião acerca da sua participação no 1º EC a profissionais de saúde
			Teve apoio	O indivíduo foi apoiado por outras pessoas quando decidiu participar no 1º EC como voluntário saudável
			Teve desapoio	O indivíduo não foi apoiado/sentiu desapoio por outras pessoas quando decidiu participar no 1º EC como voluntário saudável

	Valor recompensa financeira					
		Valor 1º EC			Valor monetário recebido pelo indivíduo pela 1ª participação num EC de fase I	
			Bem remunerado		O indivíduo considerou a recompensa monetária do 1º EC de fase I em que participou justa	
			Mal remunerado		O indivíduo considerou a recompensa monetária do 1º EC de fase I em que participou inferior a um valor justo	
		Valor mínimo			Valor monetário mínimo que o indivíduo aceitaria receber se participasse novamente num EC de fase I como voluntário saudável	
			Motivos que influenciam valor que receberia		Motivos dos quais depende o valor monetário mínimo que o indivíduo aceitaria receber se participasse novamente num EC de fase I como voluntário saudável	
				Esforço necessário	Esforço que o indivíduo tem de fazer durante a sua participação no EC de fase I, particularmente durante o internamento no centro de ensaios	
				Mudança na rotina	Mudança da rotina do indivíduo de forma a poder participar no EC de fase I	
				Condições no internamento	Condições fornecidas aos indivíduos durante o internamento no centro de ensaios	
					Rentabilização do tempo em internamento	Atividades que o indivíduo realiza para proveito próprio enquanto está em regime de internamento
				Tempo disponível	Tempo que o indivíduo tem disponível para poder participar num EC de fase I como voluntário saudável	
				Risco		Risco associado à toma do medicamento durante um EC de fase I
					Medicamento administrado	Medicamento administrado durante o EC de fase I
				Deslocações		Custos associados às deslocações do ndivíduo até ao centro de ensaios
					Refeições fora de casa	Custos associados a fazer refeições fora de casa, devido à mesma não ser perto do centro de ensaios, e à necessidade de "tempos de espera" para realização de análises no centro antes e após o internamento
	Primeira experiência num EC					
		Data 1º EC			Data da primeira participação do indivíduo num EC de fase I como voluntário saudável	
		Participou com conhecidos			O indivíduo participou no 1º EC de fase I com pessoas que conhecia	
		Experiência negativa			O indivíduo considerou a experiência geral do 1º EC em que participou negativa	
			Acordar cedo		O indivíduo considerou a necessidade de acordar cedo no 1º EC em que participou como negativa	

			Sem isenções		O indivíduo considerou o facto de não ter isenções financeiras derivadas da participação no 1º EC em que participou como negativo
			Ficar parado		O indivíduo considerou o facto de ter de estar deitado na cama durante o internamento no centro de EC um fator negativo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Utilização de agulhas		O indivíduo considerou o facto de ter de ser picado com agulhas no EC um fator negativo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Alimentação		O indivíduo considerou as refeições no centro de EC durante o internamento um fator negativo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
		Experiência positiva			O indivíduo considerou a experiência geral do 1º EC em que participou positiva
			Condições do ensaio		O indivíduo considerou as condições fornecidas durante o internamento um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Curta duração		O indivíduo considerou a curta duração do 1º EC (relativamente a EC de maior duração) um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Sem complicações		O indivíduo considerou o facto de não ter existido complicações durante o EC (devido à toma do medicamento) um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Tratamento		O indivíduo considerou o facto de ter tido um bom tratamento por parte da equipa colaboradora do EC um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
				Alimentação	O indivíduo considerou a alimentação um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Novos conhecimentos de saúde		O indivíduo considerou o facto de ter adquirido novos conhecimentos sobre saúde um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Conhecer novas pessoas		O indivíduo considerou o facto de ter conhecido novas pessoas durante o EC um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
			Baixo risco		O indivíduo considerou o facto de haver um baixo risco associado à toma do medicamento um fator positivo da sua participação no 1º EC de fase I como voluntário saudável
		Regime de internamento			O indivíduo teve de ficar internado no centro de ensaios durante o EC
			Procedimento		Procedimento realizado durante o internamento no 1º EC de fase I no qual o indivíduo participou

		Duração			Quanto tempo durou o 1º EC em que o indivíduo participou como voluntário saudável: qual a duração de cada internamento e qual o intervalo entre os internamentos
		1º Contacto com a empresa			De que forma o indivíduo entrou pela primeira vez em contacto com a empresa onde participou no 1º EC de fase I como voluntário saudável
		Recrutamento			De que forma o indivíduo soube da existência do 1º EC em que participou como voluntário saudável
			Flyers		Os voluntários saudáveis foram recrutados para o 1º EC de fase I em que participaram através da distribuição de panfletos/ <i>flyers</i>
			"Word of mouth"		Os voluntários saudáveis foram recrutados para o 1º EC de fase I em que participaram através da transmissão da informação da existência do EC oralmente
	Motivações para participar no 1º EC				Quais foram as motivações que levaram o indivíduo a participar no 1º EC como voluntário saudável
		Tempo livre			O indivíduo considerou o tempo livre que possuía uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
		Participação prévia de conhecidos			O indivíduo considerou a participação prévia de conhecidos seus uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
		EC de curta duração			O indivíduo considerou o facto do EC ter sido de curta duração (comparativamente a outros mais longos) uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
		Motivações de saúde pessoal			O indivíduo considerou a saúde pessoal uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável, nomeadamente o acesso a avaliações (<i>check-ups</i>) de saúde grátis
			Tratamento de uma condição desconhecida		O indivíduo considerou o possível tratamento de uma condição de saúde desconhecida uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável, nomeadamente o acesso a avaliações (<i>check-ups</i>) de saúde grátis
			Possível terapia futura		O indivíduo considerou a possível necessidade pessoal de terapia no futuro uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável, nomeadamente o acesso a avaliações (<i>check-ups</i>) de saúde grátis
				Ambiente seguro	O indivíduo considerou o ambiente seguro do EC para testar novos fármacos uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável, nomeadamente o acesso a avaliações (<i>check-ups</i>) de saúde grátis
		Boas condições durante o ensaio			O indivíduo considerou as boas condições fornecidas durante o internamento no centro de EC uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável

		Motivações altruístas		O indivíduo teve motivações altruístas para participar no 1º EC como voluntário saudável, nomeadamente o desejo de ajudar os outros e de contribuir para o avanço da medicina
		Baixo risco		O indivíduo considerou o baixo risco associado à toma do medicamento uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
			Menor risco comparando com	O indivíduo considerou o menor risco associado à toma do medicamento, relativamente a outros medicamentos, uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
		Curiosidade		O indivíduo considerou a curiosidade acerca dos EC uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
		Recompensa financeira		O indivíduo considerou a recompensa financeira uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
			Burocracia	O indivíduo considerou a a facilidade em termos de burocracia uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
	Motivações EC seguintes			Motivações do indivíduo para participar nos EC após o 1º EC em que foi voluntário saudável
		Tempo livre		O indivíduo considerou o tempo livre que possuía uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Participação prévia de conhecidos		O indivíduo considerou a participação prévia de conhecidos seus uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		EC de curta duração		O indivíduo considerou o facto do EC ter sido de curta duração (comparativamente a outros mais longos) uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Motivações de saúde pessoal		O indivíduo considerou a saúde pessoal uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável, nomeadamente o acesso a avaliações (<i>check-ups</i>) de saúde grátis
		Boas condições durante o ensaio		O indivíduo considerou as boas condições fornecidas durante o internamento no centro de EC uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Motivações altruístas		O indivíduo teve motivações altruístas para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável, nomeadamente o desejo de ajudar os outros e de contribuir para o avanço da medicina
		Baixo risco		O indivíduo considerou o baixo risco associado à toma do medicamento uma motivação para participar no 1º EC como voluntário saudável
			Menor risco comparando com outros medicamentos	O indivíduo considerou o menor risco associado à toma do medicamento, relativamente a outros medicamentos, uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável

		Curiosidade			O indivíduo considerou a curiosidade acerca dos EC uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Recompensa financeira			O indivíduo considerou a recompensa financeira uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
			Facilidade na burocracia		O indivíduo considerou a facilidade em termos de burocracia na forma de pagamento uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
			Recompensa financeira (extra)		O indivíduo considerou a recompensa financeira uma motivação secundária para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
		Insistência do centro de ensaios/falta de voluntários			O indivíduo considerou que a insistência por parte do centro de ensaios para que voltasse a participar num EC de fase I, devido a falta de voluntários para o fazer, foi uma motivação para participar nos EC seguintes em que foi voluntário saudável
	Expectativas				Expectativas do indivíduo acerca do seu 1º EC antes de participar
		Sem expectativas			O indivíduo não tinha expectativas acerca do 1º EC antes de participar
		Positivas			O indivíduo tinha expectativas positivas acerca do 1º EC antes de participar
			Correspondidas		As expectativas positivas que o indivíduo tinha antes de participar no 1º EC foram correspondidas
			Não correspondidas		As expectativas positivas que o indivíduo tinha antes de participar no 1º EC não foram correspondidas
		Negativas			O indivíduo tinha expectativas negativas acerca do 1º EC antes de participar
			Correspondidas		As expectativas negativas que o indivíduo tinha antes de participar no 1º EC foram correspondidas
			Não correspondidas		As expectativas negativas que o indivíduo tinha antes de participar no 1º EC não foram correspondidas
	Custos de participação				O que o indivíduo deixou de fazer para participar no 1º EC; custo associado à participação no 1º EC (medido em termos da melhor oportunidade perdida)
		Não teve custos			O indivíduo não deixou de fazer nada para participar no 1º EC; não teve um custo associado à participação no 1º EC (medido em termos da melhor oportunidade perdida)

			Voluntariado	O indivíduo não deixou de fazer voluntariado para participar no 1º EC
			Lazer	O indivíduo não deixou de participar em atividades de lazer (estar com os amigos; estar com a família...) para participar no 1º EC
			Aulas	O indivíduo não faltou a aulas para participar no 1º EC
			Emprego	O indivíduo não faltou ao emprego para participar no 1º EC
		Restrições		Restrições necessárias para que o indivíduo pudesse participar no 1º EC, que o mesmo teve de fazer
			Exercício físico	O indivíduo deixou de praticar exercício físico durante um determinado período para participar no 1º EC
			Tabaco	O indivíduo deixou de fumar tabaco durante um determinado período de tempo para participar no 1º EC
			Alimentar	O indivíduo deixou de ingerir determinados alimentos durante um determinado período de tempo para participar no 1º EC
			Toma de medicamentos	O indivíduo deixou de tomar medicamentos durante um determinado período de tempo para participar no 1º EC
		Lazer		O indivíduo deixou de participar em atividades de lazer (estar com os amigos; estar com a família...) para participar no 1º EC
			Desporto	O indivíduo deixou de realizar atividades desportivas para participar no 1º EC
		Voluntariado		O indivíduo deixou de fazer voluntariado para participar no 1º EC
		Aulas		O indivíduo faltou a aulas para participar no 1º EC
		Emprego		O indivíduo faltou ao emprego para participar no 1º EC

ANEXO 8. Declaração de aprovação do estudo pela Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa



Decisão final sobre o projecto "Motivações dos voluntários saudáveis para participar em Ensaios Clínicos de Fase I"

A Comissão de Ética da NMS|FCM-UNL (CEFCM) decidiu, por unanimidade, aprovar o projecto de investigação intitulado "Motivações dos voluntários saudáveis para participar em Ensaios Clínicos de Fase I" (nº08/2017/CEFCM), submetido pela Dra. Beatriz Antunes Melicio.

Lisboa, 05 de Abril de 2017

O Presidente da Comissão de Ética,

(Prof. Doutor Diogo Pais)

TO WHOM IT MAY CONCERN

The Ethics Research Committee NMS|FCM-UNL (CEFCM) has unanimously approved the Project entitled "Motivações dos voluntários saudáveis para participar em Ensaios Clínicos de Fase I" (nr.08/2017/CEFCM), submitted by Dr. Beatriz Antunes Melicio.

Lisbon, April 05th, 2017

The Chairman of the Ethics Research Committee,

(Diogo Pais, MD, PhD)